

DE
WERKING VAN DE HYDRO- EN ACETYL-
VERBINDINGEN VAN KINIDINE EN KININE
OP HET HART VAN RANA ESCULENTA

Lane Medical Library

JOH. D. SIBIE

DE WERKING VAN DE HYDRO- EN ACETYL-
VERBINDINGEN VAN KINIDINE EN KININE
OP HET HART VAN RANA ESCULENTA.

DE
WERKING VAN DE HYDRO- EN ACETYL-
VERBINDINGEN VAN KINIDINE
EN KININE OP HET HART VAN
RANA ESCULENTA

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE RIJSUNIVERSITEIT TE
GRONINGEN, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR MAGNIFICUS Dr. J. M. N.
KAPTEYN, HOOGLEERAAR IN DE
FACULTEIT DER LETTEREN EN
WIJSBEGEERTE TEGEN DE BEDEN-
KINGEN VAN DE FACULTEIT DER
GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP
DONDERDAG 23 APRIL 1942, TE

15.00 UUR

DOOR

JOHAN DIRK SIBIE

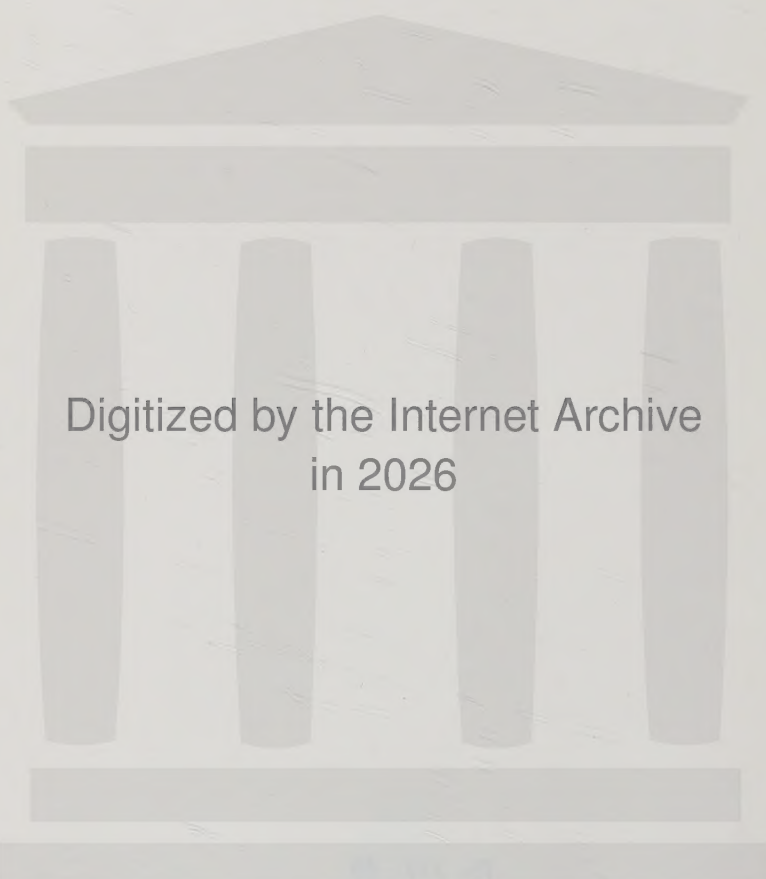
ARTS

GEBOREN TE AMSTERDAM



Ps. 111 : 10

*Aan de nagedachtenis van mijn Vader
Aan mijn Moeder*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154010_0006

Het is niet alleen ter voldoening aan de bestaande Universitaire traditie, maar vooral om uiting te geven aan een diep gevoelde behoefte, dat ik gaarne gebruik maak van de zich hier voordoende gelegenheid om de gevoelens kenbaar te maken, die na de voltooiing van dit proefschrift bij mij opkomen.

Hierbij staat op de eerste plaats een gevoel van groote dankbaarheid jegens den *Heere*, Die mij tot zoover heeft gebracht.

Daarnaast denk ik vooral aan U, *Moeder*. Het is mij een groote voldoening, dat ik U op deze plaats openlijk mijn dank mag betuigen voor het vele dat U altijd en in het bijzonder de laatste jaren, voor mij hebt gedaan. Ook na mijn terugkeer uit den actieven militairen dienst opende de deur van het ouderlijk huis zich weer gastvrij en U hebt het mij mogelijk gemaakt, mijn studie voort te zetten. Ik zal dit nooit kunnen vergeten.

Hoogleraren, Oud-Hoogleraren, Lectoren en Docenten van de Faculteiten der Geneeskunde en der Wis- en Natuurkunde van de Rijks-Universiteit te Groningen, U betuig ik gaarne mijn dank voor de van U genoten opleiding. Met eerbied en dankbaarheid herdenk ik twee mijner leermeesters, die door den dood aan de Faculteit ontvielen. Hun oud-leerlingen beseffen nu eerst goed, hoe groot de vormende invloed dezer Hoogleraren op hun klinisch denken is geweest.

Hooggeleerde *de Boer*, hooggeachte Promotor, reeds tijdens mijn studentenjaren wist Gij door Uw levendige voordrachten mijn belangstelling te wekken voor het groote aantal fundamenteele onderzoekingen dat Gij op het gebied van de pharmaco-physiologie van het hart hebt verricht. Ik beschouw het als een voorrecht dat Gij mij de gelegenheid hebt gegeven in Uw laboratorium deze dissertatie te bewerken. Ik dank U voor het vele dat ik er heb geleerd, voor Uw belangstelling en opbouwende kritiek. De steun, dien ik ook buiten het wetenschappelijk werk van U mocht ondervinden, heb ik ten zeerste gewaardeerd.

Ofschoon mijn standpunt principieel is gewijzigd en ik mij thans moet rekenen tot de aanhangers van de wijsbegeerte der wetsidee, blijf ik U steeds dankbaar, Hooggeleerde *Brugmans* voor de wijze waarop Gij, tezamen met mijn betreurden leermeester in de filosofie, mij hebt ingeleid in de theoretische psychologie en in de wijsbegeerte. Het waren deze lessen die mij geleerd hebben hoe de vakstudie in het geheel van het wetenschappelijk denken moet worden gezien. Voor het verschaffen van dit in- en uit-zicht vooral, zal ik U beiden steeds dankbaar blijven.

Zeergeleerde *mej. Neurdenburg*, ik acht het een voorrecht gedurende eenige jaren door U te zijn onderwezen in de kunstgeschiedenis. Ik zal altijd met genoegen blijven denken aan de van U ontvangen lessen.

Zeergeleerde *v. d. Spek*, de maanden die ik aan de Afdeling voor Inwendige Ziekten van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis te Amsterdam werkzaam mocht zijn, hebben zeer zeker belangrijk bijgedragen tot de voltooiing van mijn opleiding. Ik dank U voor de aangename wijze waarop Gij mij in Uw inrichting hebt ontvangen en voor het vele dat ik er heb geleerd.

Zeer geachte *Jansen en Fehmers*, Uw vriendschappelijk en collegiaal optreden jegens mij, heb ik zeer gewaardeerd. Nooit deed ik vergeefs een beroep op Uw meerdere ervaring. Uw hulp en steun en de hartelijke omgangsvormen die op de Afdeeling regel waren, zullen mij den tijd die ik in Uw midden doorbracht, als een zeer aangename doen herinneren.

Zeergeleerde *Wiersma*, ik dank U voor de bereidwilligheid waarmee Gij mij bij de correctie van de drukproeven hebt terzijde gestaan. Uw stijlkritische opmerkingen hebben ongetwijfeld verscheidene passages duidelijker gemaakt.

Zeergeleerde *Homan*, behalve door den dagelijkschen omgang gedurende den tijd dat ik naast U in het Pharmacologisch Laboratorium werkzaam was, gevoel ik mij met U verbonden door een band van kameraadschap, op grond van ons beider ervaringen, die wij (hoewel op verschillende plaatsen) in een reeds eenigen tijd achter ons liggende periode hebben opgedaan. Ik dank U voor Uw bereidwillig verleende hulp en voor Uw vriendschap.

Zeer geachte Directie van de „*Amsterdamsche Chininefabriek*”, ik ben U zeer erkentelijk voor de bereidwilligheid waarmee Gij eenige van de voor mijn onderzoek benodigde pharmaca hebt doen bereiden en te mijner beschikking hebt gesteld.

Mijn vriend *G. B. P. Tieman*, Cand. Med., alhier, ben ik veel dank verschuldigd voor zijn adviezen en ter zake kundige hulp betreffende de vertalingen der samenvatting van deze dissertatie.

Waarde *Keizer en Jansen*, mijn vriendelijken dank voor de wijze waarop Gij mij bij mijn experimenten en bij de voorbereiding van deze uitgave hebt terzijde gestaan.

INHOUD:

A. INLEIDING EN LITERATUURBESPREKING . . .	11— 68
Hoofdstuk I. Kina en kinaderivaten	11
§ 1. Geschiedenis en het begin der kinacultuur op Java	11
§ 2. Chemie der kinaalkaloiden	15
§ 3. Enkele aspecten der pharmacologische werking van de kinaalkaloiden	19
Hoofdstuk II. De refractaire periode van de hartspier	23
§ 1. Algemeene beschouwingen	23
§ 2. Refractaire periode en compensatoire pauze	25
§ 3. Refractaire periode en hartspiercontractie	27
§ 4. De duur van de refractaire periode van de verschillende gedeelten der kamerspier	27
§ 5. Physiologische beïnvloeding van den duur der refractaire periode	28
§ 6. Pharmacologische beïnvloeding van den duur der refractaire periode	30
§ 7. Refractaire periode en fibrilleeren	30
Hoofdstuk III. De hartswerking van kinaderivaten in het experiment	39
§ 1. De hartswerking van kinine	39
§ 2. De hartswerking van kinidine	51
§ 3. De invloed van kinaderivaten op het electrocardiogram	59
§ 4. Kinaderivaten en boezemfibrilleeren	62
B. EIGEN ONDERZOEKINGEN	68—117
Inleiding	68
Methodiek	68
Hoofdstuk IV. De werking van hydrokinidine op het hart	70
§ 1. Eerste vergiftigingsstadium van de kamer	70
§ 2. Tweede vergiftigingsstadium van de kamer	83
§ 3. Derde vergiftigingsstadium van de kamer	92
Hoofdstuk V. De werking van hydrokinine op het hart	94
§ 1. Eerste vergiftigingsstadium van de kamer	94
§ 2. Tweede vergiftigingsstadium van de kamer	98
§ 3. Derde vergiftigingsstadium van de kamer	99
Hoofdstuk VI. De werking van acetylkinidine op het hart	100
§ 1. Eerste vergiftigingsstadium van de kamer	101
§ 2. Tweede vergiftigingsstadium van de kamer	104
§ 3. Derde vergiftigingsstadium van de kamer	109
Hoofdstuk VII. De werking van acetylkinine op het hart	111
§ 1. Eerste vergiftigingsstadium van de kamer	111
§ 2. Tweede vergiftigingsstadium van de kamer	115
§ 3. Derde vergiftigingsstadium van de kamer	116
SAMENVATTING	117
SUMMARY	120
ZUSAMMENFASSUNG	123
RÉSUMÉ	126
BIBLIOGRAPHIE	129

VOORWOORD.

Nadat achtereenvolgens o.a. *de Boer* ³⁵⁾ en *Deschamps* ⁶²⁾ in 1922, *Polak* ¹⁶¹⁾ in 1923, *Junkmann en Starkenstein* ¹¹⁵⁾ in 1926 min of meer uitvoerig de literatuur betreffende de hartswerking van kinaderivaten in het experiment hadden besproken, heeft alleen nog *Johannessohn* ^{109, 110)} in zijn beide publicaties „Chininum” een overzicht gegeven van de mededeelingen omtrent den genoemden invloed. Ten gevolge van het speciale karakter van deze laatstgenoemde geschriften, waarin bovendien niet alleen experimenteele maar ook klinische feiten werden vermeld, hebben deze niet die waardeering gevonden, die zij eigenlijk wel verdienden. In verband bovendien met het feit, dat er sedert 1933 nog verscheidene mededeelingen omtrent den invloed van kinaderivaten op het hart zijn verschenen, heb ik gemeend goed te doen door in Hoofdstuk III van dit proefschrift nogmaals zooveel mogelijk publicaties over dit onderwerp te verzamelen, mij daarbij beperkend tot de experimenteele gegevens. Volledigheid was hierbij echter uitgesloten, daar als gevolg van de tijdsomstandigheden niet alle buitenlandsche literatuur bereikbaar was. Niettegenstaande dat hoop ik, dat ik enkele belangstellenden met dit overzicht van dienst heb kunnen zijn.

A. INLEIDING EN LITERATUURBESPREKING.

HOOFDSTUK I.

Kina en kinaderivaten.

De geneeskrachtige werking van de kinabast is thans ruim drie eeuwen bekend. In 1930 werd de 300-jarige herdenking gevierd van het begin van het therapeutisch gebruik, in de Missouri Botanical Garden te St. Louis.

De belangstelling voor dit medicament bleef in den loop der eeuwen onverzwakt bestaan, nam hoogstens nog toe, toen *Pelletier* en *Caventou* in 1820 het kinine uit de kinabast wisten af te zonderen, nadat *Gomes* in 1810 het cinchonine had ontdekt, dat het eerste was van de reeks van alkaloiden, die daarna werd afgescheiden. De therapeutische toepassing van het pharmacon bleef in vroeger tijd vrijwel uitsluitend beperkt tot die bij koortsige toestanden, waarbij dan in het bijzonder de wisselkoorts een belangrijk gebied van toepassing was. Ook hierin is in latere jaren een verandering opgetreden: de kinaderivaten worden thans in velerlei onderdeelen der geneeskunde onderzocht en toegepast. Niet geheel ten onrechte schreven dan ook *Junkmann* en *Starkenstein*¹¹⁵⁾ in 1926: „die Chininfrage beherrscht als therapeutische Frage die Medizin seit mehr als 300 Jahren.”

Ofschoon in deze studie onze belangstelling in hoofdzaak uitgaat naar de hartswerking der kinaderivaten, heb ik gemeend het verband met andere aspecten van het kininevraagstuk niet geheel te mogen verwaarloozen. Dit is dan ook de reden, dat ik aan de hoofdstukken, handelende over den invloed van de kinaderivaten op het hart, een inleidend gedeelte, dat gewijd is aan de kina en de kinaderivaten in het algemeen, laat voorafgaan.

§ 1. Geschiedenis en het begin der kinacultuur op Java.

De kinaboomen, die oorspronkelijk uitsluitend afkomstig waren van de oostelijke hellingen van het Andesgebergte in Zuid-Amerika, ontleenen hun naam aan het woord „China” of „Quina”, dat in de Inca-taal: „koortswerende bast” beteekende. Bij sommige schrijvers vindt men echter de meening, dat de naam „Kina” een verbastering zou zijn van den naam der gemalin van den toenmaligen Spaanschen onderkoning: Gravin del Chinchon, die in 1638 door het gebruik van kinabast genezen werd van haar koorts. Door *A. Gonzales-Prada* (gecit. bij *Johannessohn*¹¹⁰⁾, werd ter gelegenheid van de 300-jarige herdenking van het therapeutisch gebruik van de kina te Londen, een en ander medegedeeld, dat op dit algemeen aangenomen feit en ook op andere historische data in verband met de kina, een nieuw licht wierp. De genezing van de gravin *del Chinchon* moet op grond der door hem

verstrekte gegevens gesteld worden tusschen 1629 en 1633, terwijl ook de legende van de schoone Peruaansche *Zuma*, die het geheim der koortswerende werking van de kinabast, ondanks het daardoor voor haar ontstaande levensgevaar, aan de gravin verried, naar zijn meening naar het rijk der fabelen moet worden verwezen.

Ook aan de allereerste ontdekking van de koortsonderdrukkende werking van de kinabast is een legende verbonden waarvan de historische waarheid natuurlijk in het geheel niet meer is na te gaan. Een door koorts uitgeputte, alleen-reizende Indiaan wist met inspanning van zijn laatste krachten een waterplas te bereiken, waar hij de hem kwellende dorst kon lesschen. Na het drinken van het water echter verminderde niet alleen de dorst maar ook de koorts, zoodat hij na enkele dagen verder kon reizen. Bij aankomst bij zijn stamgenooten verwekte zijn verhaal groot opzien, zoodat een nader onderzoek werd ingesteld. Het bleek toen, dat het water een bittere smaak bezat, die ook voorkwam in de bast van een, in die waterplas liggende boomstam van een boomsoort, die veelvuldig in de naburige bosschen voorkwam en china of quina werd genoemd. Het is natuurlijk, ondanks deze overlevering, de vraag, of de oorspronkelijke bewoners van Peru de koortswerende werking van de kinabast reeds vóór de komst van de Spaansche conquistadores kenden. Vroeger werd algemeen aangenomen, dat dit niet het geval was.

De halfbloed *Garcilasso*, een zoon van een Inca-prinses en een Spanjaard, vermeldde de kina niet in zijn lijst van inlandsche geneesmiddelen („*Comentarios reales*”) en *Markham* merkt op, dat de kina, in zijn tijd, niet werd aangetroffen in de geneesmiddelenvoorraad der rondtrekkende inlandsche dokters, wier kennis van geneeskruiden reeds sedert eeuwen van vader op zoon werd overgeleverd. *Von Humboldt* schreef de ontdekking der geneeskrachtige eigenschappen toe aan de binnengedrongen Europeanen. Hiertegenover schreef *Gonzales-Prada*, dat de genoemde *Garcilasso* wel mededeelde, dat de inlanders vele geneeskruiden gebruikten, waarvan hem de namen niet bekend waren, maar wel aan speciale artsen uit de kringen der machthebbers, waar deze kennis mondeling werd overgeleverd en dus blijkbaar om redenen van machtspolitiek geheim werd gehouden, welke geheimhouding na de verovering van het rijk der Inca's door de Spanjaarden geen zin meer had. In ieder geval staat vast, dat in 1630 de Corrigedor der provincie Loja, *Don Juan Lopez de Canizares* met behulp van kinabast van wisselkoortsen genezen werd, terwijl naar *Gonzales-Prada* berichtte, in 1633 voor het eerst de Augustijner monnik *Antonio de la Calancha* enkele fraaie resultaten uit Lima mededeelde van de behandeling van de derdedaagsche koorts met kinabast.

De Jezuïet *Barnabé de Cobo* bracht in 1632 de kinabast over naar Spanje en vandaar naar Rome, waar de kardinaal *Juan de Lago* veel schijnt te hebben gedaan om het nieuwe medicament algemeen bekend te maken, waardoor de vroeger gebruikte naam: „pulvis jesuiticus” of „pulvis cardinalis” schijnt te zijn ontstaan (het werd ook hier te lande wel „gravinnepoeder” genoemd naar de gravin *del Chinchon*). Ook de oudste gedrukte gebruiksaanwijzing werd door een Jezuïet gegeven n.l. *Pietro Paolo Pucciarini* in de „*Schedula Romana*”, 1651. In Frankrijk en Engeland werd het geneesmiddel meer bekend onder den naam:

„medicamentum Talborii s. anglicum", naar den Engelschen arts en apotheker *Talbor*, die in het einde van de 17e eeuw met een geheim middel, dat later voornamelijk kinabast bleek te bevatten, den Franschen koning *Louis XIV* van wisselkoorts genas, waarvoor hem 2000 Louis d'or werd betaald. Hij deelde dit later zelf mede in zijn boekje: „The English remedy, or his wonderful secret for cureing of Agues and Fevers". Ook heeft *Sydenham* veel bijgedragen tot het algemeen bekend worden van de koortswerende werking der kinabast.

In den loop van de 17e en 18e eeuw nam de import van kinabast in Europa steeds meer toe, hetgeen in het land van oorsprong aanleiding gaf tot roofofbouw in de kinabosschen en in Europa tot vervalsching met onwerkzame boombasten, zoodat in verschillende landen stemmen opgingen, die aanraadden de kultuur van kinaboomen elders ter hand te nemen, teneinde het uitsterven van de plant te voorkomen en zich tevens onafhankelijk te maken van de levering uit Zuid-Amerika.

Ainslie in 1818 en later *Royle* in 1839 drongen er in Engeland op aan, dat men zou trachten de plant naar Britsch-Indië over te brengen, om aldaar het kweken te beproeven. Eerst in 1852 probeerde de Engelsche regeering het een en ander op dit gebied te bereiken met behulp van haar consulaire vertegenwoordigers in Zuid-Amerika, echter met weinig succes. De plantjes, die *Cope* uit Loja naar Engeland verzond kwamen dood aan. De zaden, die *Pentland* naar de botanische tuin te Calcutta stuurde, ontkiemden niet, terwijl de plantjes, die *Fortune* in 1853 levend medebracht naar Calcutta, stierven tijdens de overbrenging naar Darjeeling.

In Frankrijk werd er ook door verschillende deskundigen op aangedrongen, dat de regeering zou trachten de kinaboom in de Fransche koloniën te acclimatiseeren (*Jussieu*, *Richard*, *Gaudichaud* e.a.). *Weddell*, die zaden van den kinaboom in Zuid-Amerika had verzameld, stelde er een aantal ter hand aan *Houlet*, die ze in de Hortus te Parijs deed ontkiemen. De planten werden daarna toegezonden aan de Hortus te Hammah in Algiers, waar *Hardy* ze uitzette. De aanvankelijk veel belovende aanplant ging echter door den sirocco ten gronde.

De bloemisten *Thibaut* en *Keteler* te Parijs ruilden een plant van *Cinchona calisaya* in tegen enkele andere gewassen, met de Hortus te Leiden, vanwaar het exemplaar per zeilschip Frederik Hendrik naar Java werd gestuurd (1851). Bij aankomst bleek de plant stervende te zijn. Een stek werd echter door *Teysmann* uitgepoot te Tjibodas, die opgroeide tot een boom die zestien jaar oud werd, waarvan de op Java als „*Cinchona calisaya javanica*" bekende kinasoort afkomstig is.

Ook in Nederland*) hadden inmiddels verscheidene geleerden aangedrongen op overbrenging van de kinaplant naar Java, het eerst *Dr. Blume* in 1829, later *Korthals*, *Reinwardt*, *Fritze*, *Junghuhn*, e.a. Tijdens de regeering van koning Willem III, terwijl *Pahud* gouverneur-generaal was, namen de plannen der Nederlandsche regeering vastere vorm aan, geprikkeld als zij werd door de mislukte pogingen van Engeland en Frankrijk. In 1852 ontving *Junghuhn* opdracht om in Zuid-Amerika kinazaden en -planten te verzamelen en naar Nederlandsch-Indië over te brengen. Hij aanvaardde deze missie evenwel niet en in zijn plaats werd *Hasskarl* benoemd. Daar het plan echter verraden en met vermelding van zijn naam was gepubliceerd in

* Zie hiervoor en voor het volgende bij *Moens* ¹⁴⁸).

het Duitsche dagblad „Der Hamburgische Correspondent”, reisde hij onder den valschen naam van *J. K. Muller*. Na 4 December 1852 van 's-Gravenhage te zijn vertrokken, arriveerde hij 31 Jan. 1853 te Callao, 28 Juni d.a.v. in Monobamba en 12 Juli in de eigenlijke kinastreek Huancayo en Uchubamba. Hij verzamelde hier eenige duizende kinazaden en een aantal planten, die naar Lima werden verzonden, om via Panama naar Nederland te worden overgebracht. De plantjes werden te Panama verwaarloosd en bleken na 5 maanden te zijn gestorven, de zaden echter bereikten veilig Nederland. *Hasskarl* was inmiddels verder zuidwaarts getrokken, naar Huanta en Sandia, waar hem bleek dat hij te laat was om nog zaden te kunnen verzamelen, zoodat hij doorreisde naar Chili, om het volgend jaar, 5 Maart 1854, weer naar Peru te vertrekken, waar hij weer in Sandia terugkwam, in welk district hij nu een aantal rijpe zaden en ook planten verzamelde. Men had echter inmiddels de beteekenis van zijn reizen begrepen en trachtte zijn vertrek uit de provincie Carabaya te verhinderen. Hij stelde evenwel de Nederlandsche regeering voor, hem met een oorlogsschip op te wachten, zoodat hij met de planten en zaden rechtstreeks naar Java kon gaan. Hij wist met plm. vijfhonderd planten Callao te bereiken, waar hem het oorlogsschip „Prins Frederik Hendrik” wachtte, waarop hij zich eind Augustus 1854 inscheepte. Te Makassar ging hij over op den oorlogsstoomer „Gedé” waarmede hij 13 Dec. 1854 te Batavia aankwam. Het bleek nu, dat er van de 500 planten nog slechts 75 in leven waren, die naar Tjibodas, aan de oostelijke helling van het Gedehebergte, werden overgebracht en uitgezet, waarbij de leiding der kinacultuur aan *Hasskarl* zelve werd opgedragen.

Na deze eerste successen werden er, door bemiddeling van den Nederlandschen consul te La Paz in Bolivia, *Schukraft*, nog herhaaldelijk groote hoeveelheden zaden naar Java gezonden, later bekend als „*Cinchona calisaya Schukraft*”. De, voor de latere kinacultuur belangrijkste zending was echter die, welke in 1865 door de Nederlandsche regeering van *George Ledger* te Londen werd gekocht. Deze had ze van zijn broeder *Charles Ledger* uit Peru ontvangen, die met behulp van den Indiaan *Manuel Incra Mamani* en diens zoon *Santiago* een groot aantal zaden van de beste kinasoorten had verzameld in de Boliviaansche provincie Caupolican, vanwaar ze in 1865 naar Londen werden verstuurd. Daar degene aan wien ze oorsponkelijk verkocht zouden worden, *Sir William Hooker* inmiddels was overleden, kon *George Ledger* een gedeelte ervan ter beschikking stellen van den Nederlandschen Minister van Koloniën, die inderdaad de zaden kocht tegen een voorloopige belooning van 100 gld. Toen na de verzending naar Java bleek, dat het kiemkrachtige zaden waren, die goede planten opleverden, werd hem daarna nog 500 gld. betaald en na het bekend worden van de groote waarde der planten in 1880 nog eens 1200 gld., later aangevuld met een jaargeld van 1200 gld. Inderdaad zijn het deze, uit de zaden van *Ledger* gekweekte kinaplanten geweest, die in de kultuur op Java de beste resultaten hebben opgeleverd.

Het geslacht *Cinchona*, dat een onderdeel vormt van de familie der Rubiaceae, kent een groot aantal soorten, waarvan de belangrijkste zijn: *Cinchona calisaya* (waarvan *C. calisaya Ledgeriana* de voor naamste is), *C. succirubra*, *C. micrantha*, *C. trianae*, *C. lancifolia*, *C.*

tucujensis, *C. pahudiana* (de het eerst op Java gekweekte). In de tegenwoordige kultuur gebruikt men voornamelijk *C. calisaya* Ledgeriana, meestal geënt op den stam van *C. succirubra*, terwijl de bast wordt gewonnen volgens het „uprooting-system”.

Over de verdere ontwikkeling en andere bijzonderheden der Kina-cultuur vindt men o.a. veel in Dl. III van *Dr. K. W. van Gorkom's „Oost Indische Cultures”*¹²⁹⁾ en in de dissertatie van *Groothof*⁸⁸⁾, aan welke werken ik een aantal gegevens kon ontleenen voor dit overzicht.

Inmiddels wordt thans negentig procent der wereldproductie van kinabast in Nederlandsch-Indië gewonnen, voornamelijk in West-Java, hetgeen zeker voor een belangrijk deel te danken is aan den eersten leider der kina-kultuur, *Dr. F. W. Junghuhn*, die de kultuur van Tjibodas overbracht naar Pengalengan, waar de omstandigheden zeer gunstig zijn gebleken.

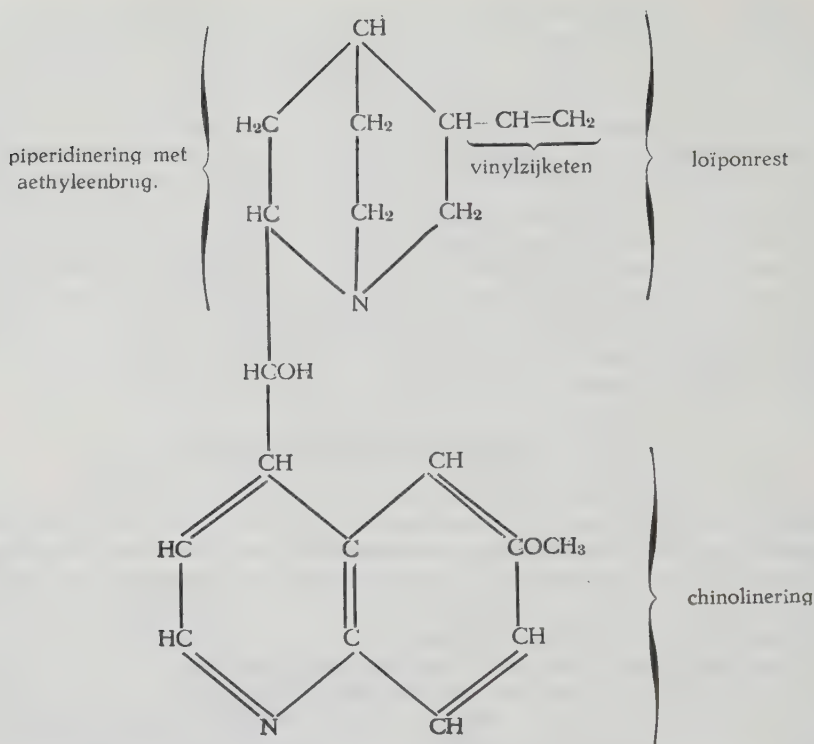
§ 2. Chemie der Kinaalkaloïden.

De nieuwere ontwikkeling van de scheikunde leidde er in het einde van de 18e en het begin van de 19e eeuw toe, dat men ging trachten uit de toen bekende geneesmiddelen de werkzame stoffen te isoleren. De kinabast werd tot dien tijd toe therapeutisch alleen gebruikt als poeder, infuus, decoct, of spiritueus aftreksel. In 1810 gelukte het den Portugeeschen arts *Gomez*, uit een alcoholisch aftreksel der grijze kinabast (van *Cinchona condaminea*) met behulp van kaliloog een kristallijne stof neer te slaan, die hij cinchonine noemde. Deze vondst werd in 1820 door de Parijsche apothekers *Pelletier* en *Caventou* bevestigd, die bovendien uit de gele kinabast (van *Cinchona cordifolia*) een ander alkaloid konden afzonderen, dat zij met den naam kinine aanduiden, terwijl zij uit de roode kinabast (van *Cinchona oblongifolia*) zoowel cinchonine als kinine konden vrijmaken. In den loop van de 19e eeuw werd een groot aantal andere alkaloiden uit de kinabast geïsoleerd, zoodat wij er nu een twintigtal kennen, terwijl de chemische opbouw van al deze stoffen, in verband met de groote vlucht, die de chemie in dat tijdperk had genomen, tot in bijzonderheden werd opgehelderd.

Hieromtrent zal in het kort een en ander in de hierna volgende bladzijden worden medegedeeld, in volgorde van de belangrijkheid der alkaloiden.

Kinine. ($C_{26}H_{24}N_2O_2 + 3H_2O$)

Na de ontdekking door *Pelletier* en *Caventou* in 1820 werd de empirische formule in 1854 door *Strecker* vastgesteld, terwijl eerst in 1908 de structuurformule definitief werd bepaald door *Rabe*. Het is een tertiaire base en kan aangeduid worden als p-methoxy-γ-chinoly-β-vinyl-2-chinikludylcarbonyl. Het molecuul bestaat uit drie deelen: een chinolinekern, een methoxygroep in p-stand ten opzichte van de chinolinekern en de z.g. loipon-rest, die bestaat uit een piperidinekern met 2 CH₂-groepen in een brugverbinding en twee zijketens, waarvan de eene verbonden is met de vinylgroep, terwijl de andere, via een HCOH-groep, met de chinolinering is verbonden.



De vrije base is een wit kristallijn, aan de lucht gemakkelijk verweerd poeder, dat alkalisch reageert en intensief bitter smaakt. Doordat zij drie moleculen kristalwater bevat, smelt de kristalwaterhoudende base bij 57° C., wordt bij verdere verhitting weer vast en smelt daarna weer bij 174.6° C. (smeltpunt van watervrije kinine). De oplosbaarheid in koud water is 1 : 1670—1960 en in water van 100° C.: 1 : 900. In alcohol, aether, chloroform en zwavelkoolstof lost het gemakkelijk op.

Gepolariseerd licht wordt door kinineoplossingen naar links gedraaid.

In het zonlicht worden kinineoplossingen spoedig troebel en op den duur worden roodbruine vlokken van quinine afgescheiden. Daar het kinine een tweezurige base is, kunnen er twee reeksen zouten uit gevormd worden. De neutrale zouten bevatten op één molecuul base, één molecuul eenbasisch zuur en zijn vrij gemakkelijk oplosbaar in alcohol, moeilijker in water.

De zure zouten bevatten op één molecuul base, twee moleculen eenbasisch zuur of één molecuul tweebasisch zuur en zijn beter oplosbaar in water. Stoffen als antipyrine, urethaan en ureum bevorderen de oplosbaarheid der neutrale zouten, zonder de reactie te veranderen.

De belangrijkste in de therapie gebruikte zouten zijn: sulphas chinini, bisulphas chinini, hydrochloras chinini, bihydrochloras chinini, bihydrochloras chinini carbamidatus en tannas chinini. Een deel der neutrale zouten vertoont in oplossing fluorescentie.

Identiteitsreacties: de kininezouten geven neerslagen met alle alkaloidreagentia. Specifiek is de z.g. *thalleiochinereactie*: bij een minimale hoeveelheid kinine voegt men overmaat chloorwater en na eenige seconden schudden, ammoniak, waarna een smaragdgroene kleur optreedt. Voegt men behalve chloorwater, wat ferrocyaanalkali toe, dan wordt de kleur met ammoniak donkerrood. Chloorwater kan men ook vervangen door broomwater. Er wordt aangegeven, dat de reactie gevoeliger wordt, indien men, inplaats van chloorwater, Eau de Javelle gebruikt. De gevoeligheid is bij $\text{Ph} = 4.5$ zoo groot, dat men concentraties van 1 : 100.000—200.000 nog kan aantoonen.

Ook de fluorescentie kan men ter identificatie van kinine gebruiken. Deze treedt op, wanneer men bij de waterige of alcoholische oplossing van de stof, een zuur voegt (met zwavelzuur vertoont de verdunning 1 : 100.000 nog deze reactie).

Bij de z.g. *erythrochinereactie* voegt men bij 10 cc. van de zwak zure kinineoplossing 1 druppel broomwater, 1 dr. ferrocyaanalkali (1 : 10) en 1 dr. ammoniak (10 %). Schudt men dit mengsel met chloroform, dan ontstaat bij aanwezigheid van kinine een duidelijke roode kleur.

Kinidine ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + 5\text{H}_2\text{O}$).

Dit alkaloid werd in 1833 door *Henry* en *Delondre* ontdekt. Het bleek een stereoïsoomeer van kinine te zijn en draait het polarisatievlak naar rechts. De vrije base smelt in watervrije toestand bij 170°C . en is oplosbaar in koud water 1 : 2000 en in kokend water 1 : 750. De chemische eigenschappen zijn overigens gelijk aan die van kinine. Andere namen voor kinidine zijn: *conchinine*, *cinchotine* of *pseudokinine*.

Cinchonine ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$).

Gomez ontdekte het alkaloid in 1810, doch het werd meer algemeen bekend, nadat *Pelletier* en *Caventou* zijn vondst konden bevestigen. De structuur is identiek aan die van kinine en onderscheidt zich alleen daarvan, doordat de methoxygroep aan de chinolinering ontbreekt en door waterstof is vervangen. Andere namen voor cinchonine zijn: *huanokine* en *chinoidine*.

De vrije base is nog moeilijker oplosbaar in water dan kinine en lost in aether niet op, in alcohol 1 : 125,7 (0.852 % bij 20°C .). Het polarisatievlak wordt door cinchonineoplossingen naar rechts gedraaid, het smeltpunt ligt bij 252°C ., waarbij het ontleed wordt. De chemische eigenschappen zijn overigens als die van kinine; de oplossingen der zouten vertoonen geen fluorescentie.

Cinchonidine.

Dit is een stereoïsoomeer van cinchonine en werd in 1848 door *Winkler* ontdekt, die er den naam *chinidine* aan gaf. *Pasteur* noemde het *cinchonidine*. De kristallijne stof bevat geen kristalwater. De vrije base lost zeer moeilijk in water op, in alcohol 80 % bij 20°C . = 1 : 15,8, in aether bij 25°C . = 1 : 170. De oplossingen der zouten fluoresceeren niet. Het polarisatievlak wordt er door naar links gedraaid.

Er bestaan nog talrijke andere isomeren van cinchonine, daar het molecuul verscheidene asymmetrische koolstofatomen bevat. Hiervan zijn er vijftien beschreven, die evenwel therapeutisch en pharmacologisch van weinig belang zijn en ook weinig werden onderzocht.

Hydrocinchonine.

Dit alkaloid heeft dezelfde bouw als cinchonine, waarbij de vinylgroep veranderd is in een aethylgroep en is eveneens van weinig beteekenis.

Hydrocinchonidine

is het stereoïsoomeer van het voorgaande alkaloid.

Hydrokinine ($\text{CH}_3\text{OC}_9\text{H}_5\text{NC}_8\text{H}_{12}\text{N}(\text{OH})\text{CH}_2\text{—CH}_3$).

De structuur van deze stof, die in 1882 ontdekt werd door *Hess*, is als die van kinine, waarbij in de vinylzijketen twee waterstofatomen zijn geaddeerd, dus de groep CH—CH=CH_2 wordt veranderd in $\text{CH—CH}_2\text{—CH}_3$, de vinylgroep is dus veranderd in een aethylgroep. Het smeltpunt van de watervrije base ligt bij 172°C . en de oplosingen draaien het polarisatievlak naar links.

Hydrokinidine

werd in 1881 ontdekt door *Forst* en *Boehring* en is het stereoïsoomeer van hydrokinine en is overigens op dezelfde wijze gebouwd. Het smeltpunt ligt bij $166\text{—}167^\circ \text{C}$. en het polarisatievlak wordt naar rechts gedraaid.

Kinamine ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$).

Hesse ontdekte dit alkaloid in 1872 in de bast van *Cinchona succirubra* en later ook in die van *C. calisaya* *Ledgeriana*. Waarschijnlijk is het, eveneens door hem in 1878 ontdekte,

Konkinamine

een isomeer van kinamine. Deze alkaloiden zijn minder goed bekend en ook niet belangrijk. Volledigheidshalve worden hier nog genoemd:

Paricine (ontdekt door *Winkler* in 1845), *Aricine* (*cusconine*), *Paytine*, *Paytamine*, *Javanine*, *Cinchamidine*, *Cuscamine*, *Cuscamidine* en *Homokinine* (*Ultrakinine*).

De synthetische bereiding van kinine en hydrokinine is thans mogelijk, doch het vervaardigde product kan in normale tijden niet concurreren tegen de natuurlijke, aan de kinabast onttrokken stoffen.

Door substitueering kunnen verschillende derivaten van kina worden opgebouwd, die ten deele van belang zijn geworden voor de therapie en waarvan hier enkele, omdat zij in de volgende bladzijden enige keeren worden genoemd, een plaats mogen vinden.

Door substitutie van de hydroxylgroep door acetyl ontstaan uit kinine: *acetylkinine* en uit kinidine: *acetylkinidine*. Vervangt men de methoxylgroep door hydroxyl, dan ontstaat *cupreine*, waaruit door hy-

dreering van de vinylzijketen het *hydrocupreine* wordt gevormd, dat als stof van uitgang dient bij den opbouw van verschillende andere stoffen als *optochine* (= aethylhydrocupreine), waarbij inplaats van een OH-groep, OC_2H_5 is geplaatst, *eucupine*, waarbij de OH-groep is vervangen door de iso-amylradicaal en *vucine*, dat op de plaats van de OH-groep een iso-octylgroep bevat. Men kan ook de OH-groep van kinine veresteren, waardoor o.a. ontstaan het *aristochine* d.i. de neutrale koolzure ester en het *euchinine* of aethylkoolzure ester.

Voor nadere bijzonderheden aangaande de chemie en de synthese zij verwezen naar o.a. de aangehaalde werken van *Fränkel*⁷⁴⁾, *Slotta*¹⁷⁸⁾, *Oswald*¹⁵⁶⁾ en *Emde*⁶⁸⁾.

§ 3. Enkele aspecten der pharmacologische werking van de kinaalkaloiden.*)

Wanneer men de veelsoortige en veelvuldig onderzochte pharmacologische werking der kinabast in een enkele regel zou willen samenvatten, zou men kunnen zeggen, dat de kinaderivaten een verlangzaming van alle levensprocessen veroorzaken, zoowel van de anobole als van de katabole, welke werking waarschijnlijk beschouwd moet worden als een directe invloed op het protoplasma, in den zin van een ingrijpen in het chemisme hiervan, wellicht als een inwerking op de enzymen.

Daar in de hierna volgende bladzijden, de werking der kinaderivaten op het hart uitvoerig wordt behandeld, dient op deze plaats een en ander te worden nagegaan van de kinawerking op andere deelen van het organisme, opdat de hartswerking in verband met het groote geheel kan worden gezien.

Sedert eeuwen is het belangrijkste gebied, waar de kina therapeutisch werd gebruikt dat van de koortsige toestanden geweest, in het bijzonder dat der wisselkoorts en nog vormt de malaria in haar verschillende vormen een der voornaamste indicaties voor het gebruik van een der kinaderivaten. Uiteraard interesseert ons in dit verband het gedrag van de *eencellige wezens* ten opzichte van de kinaalkaloiden. Het eerst berichtte hierover *Pringle* (gecit. bij *Rohde*¹⁶⁵⁾, die in 1765 mededeelde, dat vleesch dat behandeld was met poeder van de kinabast of met aftreksel daarvan, slechts weinig aan bederf onderhevig was. *Binz* (1875) verrichtte jarenlange onderzoekingen over de verlamende werking van kinine op microorganismen, waarbij hij tot de opvatting kwam, dat de genezende werking van kinine bij malaria moest berusten op een aetiotrope invloed op een toen nog hypothetische verwekker, die eerst later door *Laveran* werd ontdekt. De remmende en ten deele doodende werking werd bij een groot aantal bacteriën aangetoond, waarbij bleek, dat de min of meer specifieke invloed op bepaalde ziekteverwekkers zoowel in vitro als in vivo samenhangt met de chemische opbouw van het gebruikte kinaderivaat.

Ook op het protoplasma van planten werd de remmende werking van kinine door verscheidene onderzoekers vastgesteld.

Een groot aantal waarnemingen heeft ons duidelijk gemaakt, dat kina een specifieke werking uitoefent op de meeste *fermenten*, hoewel

*) Zie voor algemeene overzichten ook: *Rohde*¹⁶⁵⁾, *Bais*⁶⁾, *Johannesson*^{109, 110)}, *Arnaud*²⁾, *Dixon*⁶³⁾, *Douris*⁶⁵⁾, *Gunn*⁹³⁾, *v. Hoesslin und Müller*¹⁰⁰⁾, *Hugonienq*¹⁰⁵⁾, *Meyer und Gottlieb*¹⁴⁶⁾, *Poulsson*¹⁶⁶⁾, *Sollmann*¹⁷⁹⁾, *Starkenstein, Rost und Pohl*¹⁸¹⁾ en *Zunz*²⁰³⁾.

de gevoeligheid der afzonderlijke fermenten zeer verschillend bleek te zijn. Bij de hoogere concentraties was de invloed steeds een remmende, bij kleine doses vaak een prikkelende.

Van de algemeene werking op de *hoogere organismen* worde hier eerst de *acute kinineintoxicatie* (kinineroes) bij den mensch genoemd. De symptomen hiervan zijn de volgende: misselijkheid, neiging tot braken, duizeligheid, oorsuizen, hardhoorigheid, amaurose, slaperigheid, bleekheid, temperatuursdaling, cyanose, kleine pols, verlangzaamde ademhaling en in enkele gevallen krampen. Dieren vertoonen dergelijke verschijnselen, echter gaan hier vaak aan de verlamingsverschijnselen, krampen en verhooging der reflectorische prikkelbaarheid vooraf.

Als doodsoorzaak moet vooral de ademstilstand beschouwd worden, hierna volgt tenslotte hartstilstand in diastole.

Chronische intoxicatie leidt bij dieren tot verminderde groei, waarvan de oorzaak niet bekend is. Ook schijnen deze dieren gevoeliger te zijn geworden voor infecties.

De *letale doses* worden als volgt aangegeven:

Mensch: een geval werd beschreven, waarbij de dood het gevolg was van de toediening van 12 gram, in een ander geval trad echter na 20 gr. nog herstel op.

Hond: subcutaan 0.18 gr. per Kg.

Konijn: per os 0.80 gr. als min. let. dosis, 1.5 gr. beslist doodelijk, subcutaan 0.231 gr. per Kg., intraveneus 0.07 gr. per Kg.

Cavia: subcutaan 0.293 gr. per Kg.

Rat: subcutaan plm. 0.79 gr. per Kg.

Duif: per os werd 0.5—3.0 gr. goed verdragen. Intramusculair was 0.5 gr. letaal.

Kikvorsch: intramusculair 0.4—0.5 gr. per Kg., per os 1.0—1.5 gr. per Kg.

Plaatselijke werking: door verschillende onderzoekers werden verschijnselen van plaatselijke prikkeling door kinine beschreven, met vorming van uitgebreide abscessen na subcutane injecties. Bij arbeiders in kininefabrieken zouden veelvuldig dermatosen optreden.

Kinineïdiosyncrasie. Sommige personen vertoonen overgevoelighedsreacties na toediening van kinine, kinidine of een der andere kinaderivaten. Dit is een reden om een zekere voorzichtigheid te betrachten bij het voorschrijven dezer pharmaca. De onaangename bijwerking kan bestaan uit: jeukende eczemen, oedemen met daaropvolgende huidafschilfering, roseola, exanthemen, erythemen, urticaria, purpura of andere bloedingen in huid en slijmvliezen.

Hoewel in vitro een *haemolytische werking* van kinine werd waargenomen, schijnt de in de tropen nogal eens voorkomende zwartwaterkoorts, waaraan een haemolyse in de nieren ten grondslag zou liggen, veroorzaakt te worden door een beïnvloeding van het haemolytisch vermogen van kinine door de serumlipoiden, hoewel ook andere factoren als de temperatuur en eventueel nog hypothetische stoffen hierbij een rol schijnen te kunnen spelen.

De *uitscheiding* van kinaderivaten (tot plm. 30 % in onveranderde toestand) heeft voornamelijk plaats via de nieren en via het darmkanaal, waarbij de uitscheiding in den darm zeer verschillend wordt

opgegeven en wellicht berust op ongeresorbeerd gebleven hoeveelheden bij toediening per os.

Over de werking der kinaalkaloïden op de verschillende organen volgen hier nog eenige gegevens.

Bloed. In vitro werd haemolyse onder den invloed van kinine waargenomen, doch bij het levende dier kon men dergelijke fenomenen niet constateeren. Aan een matige leucopenie ging veelal een leucocytose vooraf, die wellicht berust op miltcontractie, die zoowel klinisch als experimenteel na kininetoediening aangetoond kon worden. Zoowel in vitro als in vivo vertoont kinine een specifiek verlammeende werking op de leucocyten, zeer geringe concentraties werken echter prikkelend. Een invloed op het serum kon in vivo niet duidelijk worden vastgesteld.

Maag-darmkanaal: door kinine ontstaat een verlaging der maag-darmsecretie. De darmbeweging wordt bij kleine doses geprikkeld, bij groote doses verlamd.

Pancreas: vertoont na kinine een vermeerderde secretie.

Lever: hierin werd vastgesteld, dat het overlevende orgaan kinine kan afbreken. De postmortale glycogeenvorming wordt na kinineinjectie kleiner dan normaal, hetgeen wellicht berust op verlamming der fermenten.

Nieren: klinisch moet een prikkelende werking worden aangenomen. De vorming van hippuurzuur bleek in het experiment geremd te worden.

Longen: kinine zou vernauwend werken op de bronchiolen door directen invloed op de spieren.

Uterus: de klinisch reeds lang bekende weeënbevorderende werking van kinine is ook experimenteel aangetoond. Gebleken is, dat het aangrijpingspunt van dezen invloed peripheer is, want het geïsoleerde orgaan vertoont dezelfde reactie als het orgaan in situ.

Bloedvaten: in het algemeen werd in het experiment een directe vaatverwijdende werking van kinaderivaten aangetoond. Hiernaast is er nog een invloed op de vasomotorencentra.

Centraal zenuwstelsel: Ook hier vertoonen de kinaalkaloïden in groote doses een verlammeende, in kleine doses een prikkelende werking. Als oorzaak der verlamming zou een remming der oxydatieprocessen moeten worden aangemerkt. Het ademcentrum wordt bij de intoxicatie verlamd; bij koudbloedige dieren treedt de ademstilstand eerder op dan de hartstilstand; bij zoogdieren schijnt juist het omgekeerde te gebeuren, hoewel sommige onderzoekers meenen, dat de volgorde dezer verschijnselen gelijk is aan die bij koudbloedige dieren. De prikkelbaarheid van de vasomotorische centra daalt onder den invloed van kinaderivaten regelmatig.

Peripheer zenuwstelsel: bij locale applicatie van kinazouten wordt de prikkelbaarheid der periphere zenuwen verlaagd, waarbij de sensibele zenuwen vroeger aangetast worden dan de motorische. In verband hiermede is de locaalanaesthetische werking der kinaalkaloïden van belang, die wel klinisch bruikbaar schijnt te zijn, indien men de pijnlijkheid der injectie kan vermijden.

Musculatuur: Kinazouten werken in hoogere concentraties doodend op de spiersubstanties. In lagere concentraties geëppliceerd, blijkt het prestatievermogen der skeletspieren belangrijk toe te nemen, hetgeen

zou berusten op een verandering van het verbruik van de in de spier aanwezige materialen. De aanvankelijk veel meer dan normaal presterende spier wordt echter veel sneller vermoeid, zoodat de totale prestatie toch veel kleiner is dan voor de vergiftiging.

Gehoororgaan: Kinine oefent, na een aanvankelijke prikkeling, een duidelijke, specifieke, verlamrende giftwerking uit op de gangliëncellen van het ganglion spinale, welke experimenteele gegevens overeenkomen met het klinisch waargenomene.

Oog: Klinisch worden soms na kininegebruik stoornissen gezien van het gezichtsvermogen. Op grond van de experimenteele gegevens is het nog niet duidelijk, of deze verschijnselen het gevolg zijn van de waargenomen ischaemie van de retina of van de veelal opgemerkte ernstige morphologische veranderingen van de retinacellen.

Stofwisseling: Onder den invloed van kinaderivaten wordt de urinezuurvorming verminderd, de stikstofstofwisseling wordt verlaagd, terwijl het bloedsuikergehalte verhoogd zou worden.

Warmtehuishouding: Bij alle dieren met normale lichaamstemperatuur ontstaat na toediening van kinine een daling van de temperatuur, doch in enkele gevallen ziet men een temperatuursstijging optreden. Zoowel de warmteproductie als de warmteäfgifte schijnen te dalen. De juiste gang van zaken schijnt hier echter nog niet opgehelderd te zijn. Uit de experimenten met dieren met verhoogde lichaamstemperatuur (koorts) blijkt, dat een regulatie der hierbij betrokken mechanismen optreedt; er ontstaat een verandering van de normale reguleering in den zin van een instelling op een lager temperatuurniveau. De experimenteele bewijzen zijn echter nog niet voldoende, daar de bij de experimenten ontstaande beelden onoverzichtelijk, veelvormig en moeilijk te verklaren zijn.

HOOFDSTUK II.

DE REFRACTAIRE PERIODE VAN DE HARTSPIER.

§ 1. Algemeene beschouwingen.

„La base scientifique de la médecine expérimentale est la physiologie; hors de là, il n'y a point de science médicale possible.” — Claude Bernard.

Een der belangrijkste eigenschappen van het hartspierweefsel is de refractaire periode. De ontdekking van deze phase in het proces der hartspiersamentrekking maakte het mogelijk velerlei, anders onverklaarbare fenomenen der hartphysiologie en -pharmacologie vanuit een nieuwe gezichtshoek te bezien en op afdoende wijze te interpreteren.

Een juist begrip van de beteekenis der refractaire periode is ook nu nog de onmisbare voorwaarde tot de verklaring van verschillende verschijnselen, die zich in de pharmacologie van het hart voordoen en zij dient hier uitvoerig te worden besproken.

Onder „refractaire periode” pleegt men een phase van onprikkelbaarheid van het hartspierweefsel te verstaan, die iets voor het begin der systole begint en zeer korten tijd na het einde der systole weer eindigt.

In 1871 verrichtte *Bowditch* ⁴⁷⁾ een onderzoek naar de prikkelbaarheid van de afgesneden kamerpunt van het kikkerhart. Dergelijke hartpunten vertoonen spontaan geen contracties, hij prikkelde dan ook kunstmatig en registreerde de samentrekkingen op een beroete curve. In de eerste plaats bleek hem hierbij, dat iedere prikkel of geen of een maximale contractie opleverde (de bekende „alles of niets wet”). Bij intermitterende prikkeling echter stelde hij vast, dat bij een bepaalde prikkelsterkte en een bepaalde prikkelfrequentie, het aantal contracties niet overeenkwam met het aantal prikkels, maar kleiner was dan dit laatste. Er moesten dus wel oogenblikken zijn, waarop de hartpunt onprikkelbaar was. Het verschil kon echter worden opgeheven door versterking der prikkels of door vergrooting der intervallen.

Toch kon hij met dit onderzoek geen doorslaggevende argumenten leveren, die een afdoend bewijs vormden voor het bestaan van een refractaire phase. Ook *Kronecker* en *Stirling* ¹²²⁾ slaagden hier in 1874 met een dergelijk onderzoek niet in.

In 1875 gelukte het aan *Marey* ¹⁴¹⁾ een aanvaardbare verklaring te geven voor de door hem waargenomen verschijnselen, die zich voordeden tijdens experimenten, welke hij verrichtte met kikkerharten in situ, die door inductieprikkels op ieder willekeurig tijdstip der kamerperiode konden worden geprikkeld.

Het blootgelegde hart van een, op een kurkplaat gespannen kikker, vatte hij tusschen twee lepeltjes, waarvan het eene vast stond en het

andere, door middel van een draaibaar stangetje, met een hefboom was verbonden, waardoor de uitslagen op een beroete trommel konden worden vastgelegd. Het draaibare stangetje werd na iedere contractie door een elastiekje weer in den oorspronkelijken stand gebracht. De lepeltjes dienden tevens als prikkelelectroden, doordat zij verbonden waren met de secundaire klos van een inductieëpparaat.

Het resultaat der experimenten met deze proefopstelling was, dat het bewijs werd geleverd van het bestaan van een onprikkelbare periode van de hartspier, die volgens *Marey* samenviel met het begin der systole. Een inductieprikkel, na dit tijdperk toegediend, veroorzaakte een extrasystole, die grooter was, naarmate de prikkel later na de refractaire periode werd gegeven. Het tijdsverloop tusschen het moment, waarop de extrasystole aanving, d.w.z. de latente periode, bleek des te korter te zijn, naarmate de prikkel later na afloop der refractaire periode werd gegeven. Na elke extrasystole volgde een compensatoire pauze.

Mag *Marey* dan ook met recht de ontdekking van de refractaire periode en van de compensatoire pauze na een extrasystole worden toegeschreven, toch bevatten zijn fundamenteele onderzoeken enkele aanvechtbare plaatsen, die dan ook aan felle kritiek werden onderworpen.

*Lovén*¹³⁷⁾ legde den nadruk op het feit, dat *Marey*, die door middel van de genoemde lepeltjes tevens de inductieprikkels toediende, deze prikkels onmogelijk nauwkeurig kon localiseeren en was de meening toegedaan, dat de door *Marey* gevonden prikkelbaarheid van de kamer gedurende een gedeelte van de systole hierdoor verklaard kon worden, doordat niet alleen de kamer, maar ook de boezems werden geprikkeld, waardoor bij het toedienen van een inductieprikkel tijdens de systole van de kamer, aan de boezems een extrasystole kan worden opgewekt, terwijl dan na een A-V-interval van hieruit ook de kamer in contractie komt, hetgeen dan den schijn wekt, alsof deze na directe prikkeling met een zeer lang latent stadium zich samentrekt.

Lovén's leerling *Hildebrand*⁹⁸⁾ bracht dan ook een verbetering aan in de proefopstelling volgens *Marey*, die daarin bestond, dat hij de toegediende inductieprikkel beter localiseerde. Hij kon aantonen dat de refractaire periode zich uitstreckte over de geheele systole. Gedurende de diastole en gedurende de kamerpauze werd iedere extra-prikkel, die aan de kamer werd toegediend, gevolgd door een extrasystole met hierna een extrapauze.

Ook *Engelmann*⁶⁹⁾ vereenigde zich met deze kritiek en was eveneens de meening toegedaan, dat de door *Marey* in sommige gevallen waargenomen lange latente periode bij het toedienen van de inductieprikkels, het gevolg was van prikkeling der boezems, zoodat het A-V-interval dus in die latente periode was opgenomen.

Op grond van al deze experimenten stond het nu wel vast, dat de refractaire periode gedurende de geheele systole duurde en dat de door *Marey* gevonden prikkelbaarheid der kamer gedurende een gedeelte van de systole, berustte op een fout in de proefopstelling. Desondanks werd in 1913 nogmaals dezelfde fout gemaakt als door *Marey* in 1875 en wel door *Haberlandt*⁹⁴⁾, die wederom meende te kunnen aantonen, dat de kamer gedurende de systole prikkelbaar was.

Deze opvatting werd daarop door *de Boer* ³⁷⁾ aan kritiek onderworpen, steunende op eigen experimenten en op de literatuur, waarmee aan deze foutieve opvattingen definitief een einde kwam.

§ 2. Refractaire periode en compensatoire pauze.

Ofschoon door het onderzoek van *Marey* het bestaan van een tijdperk van onprikkelbaarheid van het hartspierweefsel gedurende een gedeelte van iedere hartperiode, was aangetoond, terwijl hem tevens was gebleken, dat iedere extrasystole gevolgd werd door een verlengde pauze, was hem nog niet duidelijk geworden in welk verband deze pauze stond tot de geheele hartperiode. Het was hem wel bekend, dat de duur van de extraperiode + de duur van de, door de extraprikkel verkorte, kamerperiode tezamen gelijk waren aan den duur van twee normale hartperioden. Over het vraagstuk van de compensatoire pauze volgde dan ook een discussie, die twintig jaar duurde.

Dastre ⁶¹⁾ publiceerde in 1882 een opstel betreffende de door hem verrichte experimenten met afgesneden kamerpunten. Hij bracht deze tot rhythmische contractie met behulp van een constante stroom of van snel intermitterende inductieprikkels. Door inschakeling van een sterke prikkel kon hij dan een kamerextrasystole opwekken, die niet gevolgd werd door een verlengde pauze. Daar hij de opvatting was toegedaan, dat de compensatoire pauze afhankelijk was van de aanwezigheid van gangliëncellen, meende hij het waargenomen verschijnsel te kunnen verklaren, door aan te nemen, dat de hartpunt geen gangliëncellen bevatte, welke opvatting gedeeld werd door *Langendorff* ^{124, 125)} en *Kaiser* ¹¹⁸⁾.

Een kentering in de opvattingen werd gebracht door de publicatie van *Engelmann* ⁶⁹⁾ van 1895. Zijn experimenten omvatten twee groepen:

1. Aan een afgesneden hartpunt werd met behulp van intermitterende inductieprikkels een rythme opgedrongen, dat ongeveer gelijk was aan het normale. Een extraprikkel leverde dan een extrasystole op, gevolgd door een verlengde pauze. De verklaring hiervan was deze: ook gedurende de extrasystole is het spierweefsel refractair, waardoor de prikkel, die tijdens de extrasystole wordt toegediend, geen effect oplevert, zoodat eerst de daarop volgende prikkel een systole veroorzaakt.

2. Wanneer de geheele kamer wordt afgesneden, blijft deze pulseeren, zoodat het volgens de neurogene leer zeker is, dat dit hartgedeelte gangliëncellen bevat. Werd bij dit praeparaat een extrasystole opgewekt, dan volgde hierop geen verlengde pauze. Het ontbreken van de compensatoire pauze verklaarde *Engelmann* daardoor, dat in deze gevallen het afgesneden hartgedeelte door een continue prikkel tot pulsatie wordt gebracht. Bij normaal, spontaan kloppende harten is de prikkel voor de kamer niet een continue, maar een periodieke, waarvan de periode gelijk is aan die der boezemsystolen.

Op deze wijze kon *Engelmann* twintig jaar na de experimenten van *Marey* duidelijk maken, waarom de constante verhouding bestaat: systole + extrasystole + compensatoire pauze = 2 normale kamer-

perioden. Bij een normaal pulseerend hart, waarbij men een extrasystole van de kamer opwekt, bereikt een sinusimpuls de kamer op het oogenblik, dat deze door de extrasystole refractair is, zoodat eerst de daaropvolgende sinusimpuls een kamersystole kan opleveren (postcompensatoire systole).

Het was *de Boer*, die zijn twijfel uitte aan de juistheid van de verklaring van *Engelmann*, met name van diens tweede groep experimenten en wel aan de veronderstelling, dat hier het ontbreken van de compensatoire pauze het gevolg was van een continue prikkel. *De Boer* meende, dat door een extraprikkel het substraat, waarin de prikkels ontstaan, actief wordt. Na een dergelijke extrasystole moet dan wel de normale tijd verlopen, voordat deze plaats wederom actief kan worden en dan de daarop volgende systole kan veroorzaken. Deze gedachtengang sluit in, dat een compensatoire pauze alleen kan ontstaan, indien in een bepaald tempo, van buiten af, prikkels de kamer bereiken, die daardoor tot rhythmische contracties wordt aanzet. Deze rhythmische prikkels kunnen de natuurlijke impulsen zijn, afkomstig van den sinus venosus, maar ook inductieprikkels. In het laatste geval treedt de compensatoire pauze alleen na een extrasystole op, wanneer de frequentie der inductieprikkels ten naaste bij gelijk is aan de frequentie der normale sinusimpulsen van het intacte hart. Niet de aard van de prikkel (of deze continu is of niet) bepaalt het al of niet verschijnen van de compensatoire pauze na een extrasystole, maar de omstandigheid, dat gedurende de extrasystole de plaats, waar de prikkels ontstaan, actief wordt. Deze opvatting steunde *de Boer* ^{20, 38}) met experimenteel verkregen gegevens.

Bij een gesuspenseerd kikkerhart in situ met intacte bloedsomloop, veroorzaakte hij extrasystolen, die dan gevolgd werden door een compensatoire pauze. Door onderdrukking van de activiteit van den sinus venosus door opspuiten van chlooraethyl, ging de kamer in eigen rythme pulseeren. Werd dan een extraprikkel toegediend, dan veroorzaakte dit een extrasystole, waarop geen compensatoire pauze volgde. Bij deze proefopstelling was geen continue prikkel aanwezig, omdat hier niet, zooals in de experimenten van *Engelmann*, een snee-vlakte aan de kamer aanwezig was. Het ontbreken van de compensatoire pauze moet dus wel worden verklaard, doordat het substraat van de kamer zelve actief wordt gedurende de extrasystole, evenals bij de rhythmische kamersystolen. *Dastre* zoowel als *Kaiser* zagen bij hun onderzoekingen eveneens geen compensatoire pauze na een extrasystole, omdat zij de pulsaties opwekten door continue of snel intermitteerende prikkels, waardoor na een tusschengeschakelde extrasystole, de volgende systole al kon verschijnen, zoodra het refractaire stadium van de extrasystole was geëindigd.

In 1920 bracht *de Boer* een modificatie aan in de verklaring van *Engelmann*. Hij toonde aan, dat in een deel der gevallen na de extrasystole van de kamer, de prikkelgolf zich retrograad in de richting van de boezems voortplant en daar samenbotst met de eerstvolgende sinusimpuls, waardoor deze geen kamersystole kan opleveren, hetgeen eerst het geval kan zijn na de daaropvolgende sinusimpuls. Dit geval doet zich echter alleen voor, indien de kamerextrasystole op een vroeg tijdstip wordt opgewekt, in andere gevallen, waar de extrasystole op

een laat tijdstip wordt veroorzaakt, loopt de impuls afkomstig van den sinus inderdaad dood op de nog refractaire kamerspier. Een nadere uiteenzetting van deze experimenten wordt elders gegeven.

§ 3. Refractaire periode en hartspiercontractie.

Belangrijk is natuurlijk bij de vraag naar het wezen van het refractaire stadium, te weten aan welk anatomisch substraat deze eigenschap inhaerent is, van welk der weefsels van het hart het een functie is.

Engelmann ^{69, 70)} oordeelde in zijn publicaties van 1895 en 1896, dat het refractaire stadium zijn oorzaak vindt in de werkzaamheid van de contraheerende hartspier zelve, het zou dus een functie zijn van het hartspierweefsel.

Magnus ¹³⁹⁾ daarentegen meende bij den darm de refractaire periode te moeten verklaren uit een functie van de in het weefsel aanwezige gangliëncellen. Deze opvatting is echter gebleken niet de juiste te zijn.

De Boer ³⁸⁾ was de eerste, die experimenteel het bewijs leverde van de opvatting, dat het refractaire stadium door de contractie ontstaat, dus gebonden is aan het hartspierweefsel. Hij vergiftigde kikkerharten met *pharmaca*, die het refractaire stadium verlengen, zooals *veratrine*, *digitalis*, *antiarine*, *bariumchloride* of *kinine*. De refractaire periode nam dusdanig toe, dat hij op een bepaald tijdstip in staat was door één inductieprikkel het normale *rhythme* te doen overgaan in het gehalveerde en ook weer van het gehalveerde in het normale (deze *rhythme*överzettingen zullen hierna nader worden besproken). Wanneer nu de inductieprikkel niet op het juiste oogenblik van de hartperiode wordt aangewend, blijft het gehalveerde *rhythme* bestaan, elke tweede *sinusimpuls* levert wel een *boezemsystole* op, maar geen *kamersystole*, daar de kamer door de toeneming in duur van de refractaire periode dan nog onprikkelbaar is. In dat geval was dus, in tegenstelling met het normale *rhythme*, de duur van het refractaire stadium van de kamer langer dan de duur van één *sinusperiode*, terwijl bij het normale *kamer**rhythme*, deze duur kleiner is dan de duur van één *sinusperiode*. Het blijkt nu evenwel, indien men de *suspensiecurven* beziet, dat met de verlengde refractaire periode een *langerdurende contractie* parallel gaat, terwijl bij het normale *rhythme*, bij een *korterdurende refractaire phase*, een *korterdurende contractie* behoort. Hieruit moest *de Boer* wel de *gevolgtrekking* maken, dat het refractaire stadium van de kamer veroorzaakt werd door de contractie van de kamerspier.

De verhouding tusschen den duur van het refractaire stadium tot den duur van één *sinusperiode* noemde *de Boer*: de *relatieve duur* van het refractaire stadium. Het is deze verhouding die de verklaring van velerlei *phenomenen* uit de *hartpharmacologie* beheerscht en komt dus later nog eenige malen ter sprake.

§ 4. De duur van de refractaire periode van de verschillende gedeelten der kamerspier.

Engelmann, en met hem vele andere *physiologen*, waren de *meening* toegedaan, dat de duur van de refractaire periode voor de verschillende gedeelten van de kamerspier verschillend was.

De Boer ^{23, 24, 27)} was de eerste, die voor deze opvatting doorslaggevende bewijzen leverde. In een bepaald stadium van vergiftiging van het kikkerhart in situ met digitalis of antiarine, trad kameralternans op. Gewoonlijk contraheerde bij de kleine systolen een gedeelte der kamerpunt niet, waardoor het bloed uit het wel contraheerende deel naar het slappe gedeelte werd gedreven, zoodat dit dan herniaächtig uitzette en rood gekleurd was, waartegen het contraheerende kamergedeelte duidelijk wit afstak, hetgeen gemakkelijk bij inspectie van het praeparaat met het bloote oog kon worden waargenomen.

De tegelijkertijd opgenomen electrogrammen bleken met deze waarneming geheel in overeenstemming te zijn. Gedurende de kleine alternanssystolen zag hij in het electrogram alleen het electrisch equivalent van de basiscontractie.

Dezelfde waarneming had *de Boer* ¹⁷⁾ gedaan met de kameralternans, die optrad na verwarming van den sinus venosus van het ontbloede kikkerhart. Uiteraard was hier de herniaächtige uitstulping niet aanwezig, doch de kamerelectrogrammen vertoonden dezelfde verschijnselen als bij alternans tengevolge van digitalis- of antiarinevergiftiging.

Bovendien zag *de Boer* ^{16, 19)} bij door digitalis vergiftigde kikkerharten, in een bepaald stadium van de vergiftiging z.g. „gefractioneerde systolen” ontstaan, waarbij hij kon waarnemen, dat eerst een gedeelte van de kamer contraheerde en eenigen tijd in den contractietoestand bleef verkeerden, scherp afstekend in kleur van het niet gecontraheerde, nog refractaire gedeelte. Eindigde dan het refractaire stadium van dit laatste kamerdeel, dan breidde zich de contractiegolf hierover uit. Uit de electrogrammen van deze gefractioneerde systolen bleek hem, dat in het begin van een systole de contractiegolf plotseling bleef staan, om zich eerst later verder voort te bewegen. Bovendien bleek, dat b.v. eerst een basisgedeelte, daarna een puntgedeelte en vervolgens weer een basisgedeelte kon contraheeren.

Uit de resultaten van dit onderzoek van *de Boer* is dus wel duidelijk gebleken, dat de refractaire periode van verschillende gedeelten van de kamerspier merkbaar kan verschillen. Gedurende een gefractioneerde systole wordt een hartafdeeling in verschillende étappes doorloopen door de contractiegolf, terwijl bij de alternans afwisselend een gedeelte van de kamer (het andere deel is dan nog refractair) en de geheele kamer contraheert.

Daar het onderzoek van *de Boer* naar de gefractioneerde systolen een der pijlers vormt, waarop diens theorie ter verklaring van het fibrilleeren eener hartafdeeling is gegrondvest, zal hiervan nog nader, in ander verband, gewaagd worden.

§ 5. Physiologische beïnvloeding van den duur der refractaire periode.

Uit het voorgaande bleek, dat met een langere refractaire periode een langer durende contractie parallel gaat en het omgekeerde is eveneens waar. Belangrijk is in verband hiermede een waarneming, die *Langendorff* ^{125, 126)} in 1885 deed. Hij ontdekte bij het kikkerhart, dat de postcompensatoire systole als regel grooter is dan de normale

rhythmische systole. In 1895 bleek hem ¹²⁶⁾, dat deze vergrooting ook bij zoogdierharten aanwezig was en dat deze vergrooting des te sterker is, naarmate de extrasystole kleiner was. Hij gaf met nadruk als zijn meening te kennen, dat niet de verlengde compensatoire pauze, maar uitsluitend de verkleining van de voorafgaande extrasystole de oorzaak kan zijn van de vergrooting der postcompensatoire systole. Bovendien vond *Langendorff* bij het kikkerhart, dat de systole, die volgt op de vergroote postcompensatoire systole dikwijls is verkleind.

De Boer ¹⁴⁾, die in 1915 op grond van zijn experimenten tot de welgefundeerde overtuiging was gekomen, dat bij een langer durende contractie een langer durende refractaire phase behoorde, kon nu op geheel andere wijze de genoemde experimenten van *Langendorff* beschouwen en tot geheel andere gevolgtrekkingen komen dan deze.

Daar de vergroote postcompensatoire systole uit het experiment van *Langendorff* wel gepaard moest gaan met een vergroot refractairstadium, kon *de Boer* van deze omstandigheid gebruik maken om de hierna te noemen experimenten van *Dastre* met meer zekerheid uit te voeren. Er is hier dus sprake van een physiologische verlenging van het refractaire stadium, bij het niet vergiftigde kikkerhart in situ, door een vergroote systole op te wekken.

Dastre en na hem *Langendorff* toonden aan, dat in sommige gevallen na het toedienen van een extraprikkel aan de boezems, een verlengde kamerpauze volgde, zonder dat daaraan een vervroegde kamersystole vooraf is gegaan.

Engelmann legde er den nadruk op, dat dit experiment alleen slaagt, indien de prikkel aan de boezems wordt gegeven in het begin van de kamersystole. Na de aldus verwekte boezemextrasystole bereikt de prikkel de kamer, die dan echter nog refractair is, zoodat er dan een extrapauze ontstaat en de eerste hierop volgende sinus-impuls eerst weer een systole oplevert.

Verricht men nu dit experiment en houdt men daarbij in het oog dat de postcompensatoire systole grooter is dan een normale systole en dus ook een grooter refractairstadium heeft, dan moet het dus gemakkelijk zijn het experiment van *Dastre* verscheidene malen achtereen met meer zekerheid te herhalen.

Heeft men dus eenmaal door een extraprikkel, aan de boezems toegediend, een extrapauze van de kamer verkregen, dan volgt hierop een vergroote postcompensatoire systole, geeft men dan een tweede extraprikkel aan de boezems, dan bereikt de impuls, na een boezemextrasystole, de kamer nog tijdens het verlengde refractairstadium van de postcompensatoire systole, dan volgt weer een extrapauze met daarna een groote postcompensatoire systole enz. Zelfs kon *de Boer* constateeren, dat onder den invloed van de verlengde pauzen de grootte der kamersystolen nog toenam en daarmede dus de refractaire phase, zoodat zelfs prikkels die vrij laat de kamer bereikten, nog het gewenschte resultaat opleverden.

Deze experimenten zijn dus een steun te meer voor de beide volgende opvattingen :

- 1e. de duur van de refractaire periode neemt toe, parallel met de toeneming in grootte der systolen ;
- 2e. de refractaire periode wordt veroorzaakt door de contractie van de kamerspier.

In nog een ander experiment maakte *de Boer* ^{26, 31, 32)} gebruik van het feit, dat de vergroote postcompensatoire systole ook een verlengd refractairstadium bezit. Hij plaatste een prikkelelectrode in de A-V-groef van een ontbloed kikkerhart in situ. Door een prikkel wekte hij nu een kamerextrasystole op en diende daarna, op het einde van de postcompensatoire systole, een tweede prikkel toe, die in het begin van een boezemsystole viel. Er volgde geen kamerextrasystole, daar de prikkel afstuitte op het verlengde refractaire stadium der postcompensatoire systole, de prikkelgolf doorliep echter wel de boezems en botste daarin samen met de sinusimpuls, waardoor beide uitbluschten, zoodat geen vervroegde kamersystole kon volgen. Na de aldus ontstane extrapauze was de volgende kamersystole vergroot en had een langer durend refractairstadium, zoodat het gehalveerde kamerrhythme gehandhaafd bleef. Hier was dus het refractaire stadium langer geworden dan de duur van één kamerperiode, terwijl dit vóór het experiment niet het geval was, daar anders de kamer spontaan in gehalveerd rhythme had moeten pulseeren.

In het bovenstaande werd gehandeld over de verlenging van de refractaire periode op physiologische wijze, dus bij het niet vergiftigde kikkerhart. Men kan echter de duur van het refractaire stadium ook beïnvloeden in den zin van een verlenging daarvan, met behulp van verschillende pharmaca.

§ 6. Pharmacologische beïnvloeding van den duur der refractaire periode.

Uit de resultaten van verschillende onderzoeken, waarvan wij de meeste aan *de Boer* ^{18, 19, 22, 29, 35)} hebben te danken, is gebleken, dat het mogelijk is door middel van verscheidene pharmaca het refractaire stadium te verlengen, welke verlenging ook in het experiment kan worden gemeten.

Waar wij echter tot nu toe over „refractaire periode” hebben gesproken, werd steeds bedoeld het refractaire stadium, dat bij de contractie behoort. *De Boer* heeft nu op grond van zijn experimenten een onderscheid aangegeven van de onderdeelen van het refractaire stadium, die bij de verklaring der hartswerking van diverse pharmaca een rol spelen. Hij onderscheidt :

1e. het *periodisch refractairstadium*, waaronder verstaan moet worden : de refractaire periode, die bij een contractie van de kamer behoort en daardoor ook wordt veroorzaakt. Het duurt voor kunstmatige prikkels tot aan het begin der diastole. De zich voordoende processen moeten wij ons als volgt voorstellen : na de dissimilatie, die plaats vindt gedurende de contractie van de spier, verlopen de assimilatieprocessen in een dusdanig snel tempo, dat deze zich kort na afloop van de contractie reeds voltrokken hebben, zoodat het refractaire stadium dan eindigt. Wordt echter het metabolisme van de kamerspier verstoord door de werking van bepaalde pharmaca, dan worden de assimilatieprocessen verlangzaamd of de dissimilatieprocessen nemen toe (waarschijnlijk is er een samenspel van deze beide factoren) met als gevolg, dat de refractaire periode toeneemt. *De Boer* noemt datgene, dat na aftrek van het periodisch refractairstadium nog ontbreekt aan de restauratie :

2e. het *residu-refractairstadium*. Tijdens de vergiftiging van het hart met de bedoelde pharmaca is het het residu-refractaire stadium, dat langzamerhand grooter wordt, zoodat het totale refractaire stadium in grootte toeneemt. Wordt dit laatste, voor een sinusimpuls althans, grooter dan de duur van één sinusperiode, dan wordt op dat moment de eerstvolgende sinusimpuls niet gevolgd door een kamersystole, er ontstaat dan een verlengde pauze. Het gevolg van deze extrapauze is een betere restauratie van de kamerspier, de duur van het residu-refractaire stadium neemt dus voor de eerstvolgende systole af, echter het gevolg van dit betere herstel van de kamerspier is een toeneming van de contractiliteit, de duur van de kamersystole neemt dus toe, waardoor dus ook de duur van het periodisch refractaire stadium toeneemt. Overtreft de toeneming in duur van het periodisch refractaire stadium de afneming in duur van het residu-refractaire stadium, dan is na de verlengde kamerpauze de duur van de totale refractaire periode weer grooter dan één sinusperiode, de volgende sinusimpuls levert dan weer geen kamersystole op, enz. Op deze wijze gaat in het experiment het normale rythme, tijdens de vergiftiging, plotseling over in het gehalveerde.

Het normale slagtempo wordt weer hervat, wanneer de afneming in duur van het residu-refractaire stadium, de toeneming in duur van het periodisch refractairstadium overtreft, zoodat het totale refractairstadium in duur afneemt en korter duurt dan één sinusperiode. Na een reeks systolen in het normale rythme neemt dan weer de duur van de totale refractaire periode langzamerhand toe, totdat de duur van het totale refractaire stadium weer grooter is dan één sinusperiode, waarna weer een uitval van een kamersystole volgt. Op deze wijze ontstaat dan het phenomeen, dat men „groepvorming” pleegt te noemen. De metabole toestand is dus van iedere groep in het begin beter dan in het einde en neemt langzamerhand af onder den invloed van het gebruikte pharmacon.

Op grond van de onderzoeken van *de Boer*, die hij verrichtte met veratrine, digitalis, antiarine, bariumchloride en kinine, is het dus wel duidelijk, dat men zonder een juist inzicht in het wezen en de beteekenis van de refractaire periode nimmer de vaak moeilijk te interpreteren verschijnselen der hartpharmacologie kan verklaren. Een van die geregeld zich voordoende verschijnselen is de halveering van het kamerrhythme. Wij begrijpen nu, dat bepalend voor het optreden hiervan is de *relatieve duur van het refractairstadium*, waaronder *de Boer* dus verstaat:

$$\frac{\text{de duur van het totale refractaire stadium}}{\text{de duur van één sinusperiode}}$$

Is de relatieve duur van het refractaire stadium grooter geworden dan 1, dan treedt het gehalveerde kamerrhythme op. Hieruit volgt dus, dat men op twee wijzen het gehalveerde rythme weer kan doen overgaan in het normale rythme en wel:

1e. door den noemer van de breuk te vergrooten, dus door verlenging der sinusperiode;

2e. door den teller te verkleinen, dus door verkorting van het totale refractaire stadium.

Ad 1: De sinusperioden kan men op eenvoudige wijze verlengen door den sinus venosus af te koelen, waardoor het tempo, waarin van den sinus prikkels uitgaan, wordt verlangzaamd. Doet men dit, terwijl het gehalveerde kamerrhythme bestaat, dan wordt op deze wijze iedere tweede sinusimpuls, die tevoren de kamer bereikte, als deze refractair was, als het ware over dit refractaire stadium heen geschoven, zoodat het normale slagtempo zich herstelt, zij het in een langzamere frequentie. Door verwarming van den sinus, d.w.z. verkorting van den duur der sinusperioden, krijgt men weer het gehalveerde kamerrhythme terug.

Ad 2: Het totale refractaire stadium kan men verkorten door een der componenten hiervan te verkorten en wel i.c. het periodisch refractairstadium. Hier maakt men gebruik van het in § 4 besproken feit, dat een kleinere systole ook een kortere refractaire periode bezit. Daartoe dient men op een bepaald tijdstip van de diastole een extraprikkel toe aan de kamer, waardoor een kleine extrasystole tot stand komt; hiermede gaat een korter durend refractairstadium gepaard, waardoor de volgende sinusimpuls een kamersystole kan opleveren, die eveneens veel kleiner is dan de tevoren aanwezige systolen in het gehalveerde rhythme, daar de voorafgaande kamerpauze kort is. Het periodisch refractairstadium blijft dus klein, en daarmede blijft het totale refractairstadium kleiner dan de duur van één sinusperiode, zoodat het normale kamerrhythme blijft bestaan, om na korteren of langeren tijd weer spontaan over te gaan in het gehalveerde, daar de relatieve duur van het refractairstadium opnieuw groter wordt.

Tigerstedt, *Strömberg*¹⁸⁶⁾ en ook *Engelmann*⁷¹⁾ hadden experimenten verricht, waarbij zij door het toedienen van een extraprikkel aan den sinus venosus of aan de hartvenen gedurende de diastole het gehalveerde kamerrhythme konden omzetten in het tweemaal zoo snelle normale rhythme. Zij waren echter niet in staat het waargenomen phenomeen te verklaren.

De Boer kon echter niet alleen door aan het begin der diastole een extraprikkel te geven, het normale rhythme herstellen, maar ook door een extrasystole op te wekken aan het einde der pauze in het gehalveerde rhythme, die echter wel op een vroeger tijdstip inviel dan de normale kamersystole van het gehalveerde rhythme. De eerstvolgende boezemsystole kwam dan op een oogenblik dat het refractaire stadium dezer extrakamersystole was afgelopen en kon dan onmiddellijk gevolgd worden door een kamersystole, die dan tengevolge van de korte voorafgaande pauze klein was en dus een kortdurende refractaire periode had.

In § 4 zagen wij, dat de postcompensatoire systole vergroot is en gepaard gaat met een langer durend refractairstadium. De Boer maakte van deze omstandigheid gebruik, teneinde door den teller te vergrooten van de formule der relatieve duur van het refractairstadium, een omzetting te verkrijgen van het normale rhythme in het gehalveerde. Hij wekte na de vergiftiging van het hart, dat in het normale rhythme klopte, een extrasystole op, waarop dan een compensatoire pauze volgde. De postcompensatoire systole is dan vergroot en wel des te meer, naarmate de pauze langer is, en gaat gepaard met een verlengde duur van het periodisch refractairstadium, met als gevolg, dat de

eerstkomende boezemsystole niet werd gevolgd door een systole van de kamer, daar deze laatste nog refractair was. Hierdoor ontstond dan een groote kamerpauze, zoodat de volgende kamersystole weer sterk was vergroot, een weer langer durende periodisch refractaire phase had, waardoor dus het totale refractaire stadium zooveel was vergroot, dat de relatieve duur van het refractaire stadium grooter was dan 1. Op deze wijze werd de kamer dan vastgezet in het gehalveerde rythme. Nog beter gelukte *de Boer* deze rhythmëöverzetting wanneer hij in plaats van een vroege extrasystole alleen een extrapauze opwekte, zonder voorafgaande extrasystole, m.a.w. het experiment van *Dastre* herhaalde. Deze extrapauze was dus maximaal groot, zoodat de post-compensatoire systole ook maximaal vergroot was, waardoor de rhythmëöverzetting gemakkelijk gelukte.

De groote waarde der theoretische beschouwingen van *de Boer* naar aanleiding van de door hem gedane experimenten met kikkerharten, die vergiftigd werden met pharmaca, die een verlengende werking hebben op het refractaire stadium, zal later in dit geschrift nog nader blijken, wanneer de experimenten worden beschreven, die ik in navolging van *de Boer* verrichtte tijdens de vergiftiging van het kikkerhart met de door mij gebruikte stoffen.

§ 7. Refractaire periode en fibrilleeren.

In het jaar 1919 stelde *de Boer* een theorie op, ter verklaring van het fibrilleeren van een hartafdeeling, waarin hij aannam, dat de contractiegolf dan in étappes in één richting met horten en stooten circuleert, terwijl naar zijn meening bij „gehäufte Extrasystolie” en bij het „fladderen” de contractie in een langzaam tempo regelmatig circuleert. Daar deze theorie, die wel als de meest waarschijnlijke verklaring moet worden aangenomen, ten nauwste samenhangt met de refractaire periode, die de hartspier vertoont, zal hier nader moeten worden ingegaan op de experimenteele gegevens, die de grondslag vormen van *de Boer's* theoretische beschouwingen, teneinde de beteekenis van de refractaire periode voor het ontstaan van de genoemde verschijnselen nader te verduidelijken, zonder daarbij in te gaan op de andere onderzoekingen betreffende het experimenteele boezemfibrilleeren en de daarbij behorende discussies.

A. G. Mayer ¹⁴³⁾ verrichtte in 1907 experimenten met spierringen, die hij sneed uit de mantels van medusae. Hij comprimeerde deze ter zijde van een prikkelelectrode, zoodat de contractiegolf zich in één richting voortplantte, wanneer hij een prikkel toediende. De compressie werd opgeheven even voordat een rondgang was afgelegd, zoodat de contractiegolf dan wederom kon rondgaan en op deze wijze bleef circuleeren. Ditzelfde experiment gelukte eveneens, wanneer hij ringen sneed uit de ventrikels van schildpadharten. Deze circulatie van de contractiegolf nu, was daarom mogelijk, omdat na één rondgang het refractaire stadium van het punt van uitgang geëindigd was, zoodat de spier opnieuw in contractie kon komen.

Garrey ^{81, 82)} en *Mines* ¹⁴⁷⁾ herhaalden en bevestigden deze experimenten, die zij gebruikten, om er een theorie betreffende het fibrilleeren van een hartafdeeling aan te verbinden. Zij veronderstelden, dat in een fibrilleerende hartafdeeling vele dergelijke circuleerende contractie-

golven naast elkaar aanwezig zijn, die van elkaar gescheiden zouden zijn door zônes van minder goede geleidbaarheid. Dit is de theorie der „multiple circus excitations”. Voor deze opvatting werden door *Garrey* nog andere argumenten aangevoerd:

1e. Groote hartafdeelingen, zooals de ventrikels van hondeharten, gaan gemakkelijker tot fibrilleeren over en herstellen zich moeilijker hiervan, in tegenstelling tot kleine hartafdeelingen, die zich gemakkelijker van het fibrilleeren herstellen.

2e. Door het afklemmen van een hartoortje worden bij fibrilleerende boezems deze laatste tot stilstand gebracht. Na het afnemen van de klem ging het hartoortje weer gecoördineerd kloppen, hoewel in een onregelmatig tempo. De verhouding van het hartoortje tot de fibrilleerende boezems was dan als van de kamers tot de boezems bij het geheele hart, indien de boezems fibrilleeren.

3e. Hij faradiseerde den top van een hartoortje, waardoor boezemfibrilleeren werd opgewekt. Werd nu het hartoortje afgesneden, dan bleven de boezems fibrilleeren, het afgesneden hartoortje stond echter stil. Dit bewees, dat het fibrilleeren niet wordt onderhouden vanuit de plaats, waar het werd opgewekt.

4e. Indien *Garrey* een snede maakte in de boezems of in de kamers, zoodat de beide deelen met elkander verbonden bleven door een smalle spierbrug en wekte hij dan bij een dezer deelen fibrilleeren op, dan pulseerde het andere stuk gecoördineerd in een onregelmatig tempo. Overgebracht op het geheele hart met fibrilleerende boezems bewees dit, dat het boezemfibrilleeren zich moeilijk langs den smallen bundel van *His* naar de kamers kan voortplanten.

Mines kon het ringexperiment van *Mayer* bij visscheharten herhalen en bevestigen. Hij meende bovendien uit eenige experimenten met praeparaten, die twee samenhangende hartafdeelingen voorstelden, te kunnen opmaken, dat een contractiegolf zich van de eene afdeeling naar de andere kan voortplanten en vandaar weer langs een ander gedeelte van de atrioventriculaire verbindingsvezels naar de eerste. Aldus zouden bij paroxysmale tachycardie de prikkels van de boezems naar de kamers geleid worden via den bundel van *His*, en weer van de kamers naar de boezems langs den rechter lateralen bundel van *Stanley Kent*.

Wanneer *Mines* konijnharten liet overleven volgens de methode van *Langendorff* en deze dan afkoelde, dan kon hij door één inductieprikkel, onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode van de kamer, kamerfibrilleeren opwekken.

De Boer ³⁶⁾ kwam op grond van zijn experimenteele gegevens op geheel andere wijze tot een theorie betreffende het fibrilleeren, die principieel verschilde van die van *Garrey* en *Mines*.

In 1914 was hem gebleken uit electrogrammen van extrasystolen van kikkerharten, dat kamerfibrilleeren veelvuldig ontstond na het toedienen van één inductieprikkel. Dit verschijnsel zou hij later, toen zijn aandacht speciaal hierop was gevestigd, systematisch onderzoeken. Uit zijn experimenten viel hem nog iets anders op, dat van veel waarde zou blijken te zijn. Bij zijn onderzoekingen met door digitalis vergiftigde kikkerharten ontstonden in een bepaald stadium der vergiftiging misvormde „gefractioneerde” systolen. De, wat *de Boer* noemde, „metabole toestand” van de kamerspier was op het tijdstip van het ontstaan der

gefractioneerde systolen aanzienlijk gestoord, waardoor een algemeene en bovendien een locale prikkelgeleidingsstoornis in het weefsel bestond. Deze gefractioneerde systolen kwamen als volgt tot stand. Na een sinusimpuls kwam eerst een gedeelte van de kamerspier tot contractie, de rest was dan nog refractair. De contractiegolf kon zich echter nog voortplanten over het andere gedeelte, zoolang de contractietoestand van het eerste gedeelte voortduurde, immers *de Boer* ²¹⁾ heeft ons de bewijzen geleverd dat contractiliteit en prikkelgeleiding op één proces berusten, bij welke opvatting zich o.a. *Lewis* ¹³¹⁾, *Gasser*, *Hartree* ⁸³⁾, *Schellong* ¹⁶⁹⁾ en *Fulton* ⁸⁰⁾ hebben aangesloten. Bovendien heeft *de Boer* ^{39, 40)} ons duidelijk gemaakt, dat een contraheerend gedeelte van de hartspier gedurende verschillende stadia van de contractietoestand een contractiegolf kan uitzenden. Bij de gefractioneerde systolen geschiedt de contractie van de kamerspier in twee étappes: de suspensiecurve stijgt eerst tot een zekere hoogte, waarna een tweede stijging volgt. Bij inspectie met het bloote oog ziet men het niet-gecontraheerde kamerspiergedeelte herniaächtig uitstulpen, zoodat het étappegewijs-zichvoortplanten van de contractiegolf zich voordoet als een schroefvormige verplaatsing van de herniaächtige uitstulping. In het electrogram blijkt eveneens achtereenvolgens de activiteit van verschillende kamergedeelten b.v. eerst electronegativiteit van de basis, daarna negativiteit van de punt en ten slotte weer van de basis. *De Boer* besloot hieruit, dat bij een z.g. gefractioneerde toestand van de kamer, de contractiegolf in gedeelten de kamerspier doorloopt en deze conclusie bleek later een der grondslagen te zijn, waarop hij zijn theorie betreffende het fibrilleren kon opbouwen.

Bij zijn onderzoek in 1915 van de electrogrammen van extrasystolen der kikkerharten had *de Boer* waargenomen, dat bij ontbloede kikkerharten na één inductieprikkel kamervibrilleren kan ontstaan in plaats van een extrasystole, welke waarneming hij in 1918 bij zijn alternansonderzoekingen bij ontbloede kikkerharten herhaaldelijk kon bevestigen. Bij nader onderzoek bleek, dat kamervibrilleren ontstond, als hij de inductieprikkel onmiddellijk na afloop van de refractaire periode toediende. Appliceerde hij de prikkel iets later in de prikkelbare phase, dan ontstond een goed gecoördineerde extrasystole. Een noodzakelijke voorwaarde voor het ontstaan van kamervibrilleren door één inductieprikkel was echter, dat het kikkerhart was ontbloed, terwijl na het ontbloeden een zekere tijd moest verlopen, voordat het experiment gelukte. Deze tijd kon zeer verschillend zijn, in sommige gevallen was 10 minuten voldoende, in andere moest wel 90 minuten worden gewacht. De metabole toestand van de kamerspier moest dus tot zekeren graad verslechterd zijn. Daar er geen maat is, waarmede deze metabole toestand kan worden gemeten, kan men slechts aan het resultaat van het experiment, „ex juvantibus”, beoordeelen of de verslechtering der metabole toestand zoo groot is, dat het fibrilleren na één inductieprikkel kan optreden. Mag dus de metabole toestand van de kamerspier niet te goed zijn, zij mag ook niet te slecht zijn, want het bleek *de Boer*, dat het experiment ook slechts gedurende een zekeren tijd gelukt, waarin de verslechtering der metabole toestand voortgaat; daarna gelukt de proefneming plotseling niet meer, na een extraprikkel ontstond dan geen kamervibrilleren.

De Boer zag veelal in dezelfde periode, waarin fibrilleeren kon worden opgewekt, alternans optreden met partieele asystolie, zoo regelmatig zelfs, dat hij er een aanwijzing in kon zien, dat het op dat oogenblik mogelijk zou zijn het fibrilleeren op te wekken door één inductieprikkel. Dit samengaan dezer verschijnselen achtte hij het gevolg van den gefractioneerden toestand, waarin de kamer zich bevond. Bij deze experimenten traden ook veelal, inplaats van het verwachte fibrilleeren, gefractioneerde systolen op, die te vergelijken waren met die, welke ontstaan na vergiftiging van het hart met digitalis. Hierbij doorloopt de prikkelgolf de kamerspier in meerdere étappes, na een inductieprikkel ontstaat eerst een contractie van een gedeelte van de kamerspier, terwijl het andere gedeelte nog refractair is, daarna verbreidt de contractiegolf zich vanuit het gecontraheerde gedeelte in een tweede gebied om zich na eenigen tijd van hieruit naar een derde uit te breiden, zoodat de contractie aldus in étappes verloopt bij zulk een kamerspier, die in een z.g. gefractioneerde toestand verkeert (zie hiervoor en ook § 4). Het ontstaan van kameralternans bij deze toestand was nu ook op dezelfde wijze te verklaren: gedurende de kleine alternanssystolen breidt de contractiegolf zich slechts over een gedeelte van de kamerspier uit, wijl dan de rest van de kamerspier nog refractair is, er bestaat dan partieele asystolie. De verschillende gedeelten van de kamerspier, die achtereenvolgens in contractie kwamen, waren in het electrogram immers gemakkelijk te herkennen.

Op deze waarnemingen bouwde *de Boer* nu zijn geheel nieuwe theorie betreffende het fibrilleeren van een hartafdeeling. Wanneer de contractiegolf de kamerspier in étappes doorloopt, dan moet zulk een rondgang noodzakelijkerwijs betrekkelijk lang duren en wanneer dan de contractiegolf weer aankomt bij het punt van uitgang, bestaat de mogelijkheid, dat de refractaire periode van het in den beginne in contractie gekomen gedeelte der kamerspier juist weer geëindigd is, zoodat de contractiegolf zich wederom kan voortplanten en aldus een tweede rondgang in étappes kan maken, en dit kan op deze wijze doorgaan, totdat de contractiegolf tot stilstand komt, doordat zij op een refractair gebied stuit met als gevolg, dat het fibrilleeren eindigt.

Wordt de metabole toestand van de kamerspier nog slechter, dan is het gevolg van een extraprikkel slechts een partieele contractie, maar de contractiegolf kan vanuit dit contraheerende gedeelte niet verder circuleeren omdat de duur van de refractaire periode van het andere gedeelte te lang is geworden.

In 1920 berichtte *de Boer* ²⁵⁾ over een aantal experimenten met ontbloede kikkerharten, waarbij hij geen extraprikkel toediende aan de kamer, maar aan de boezems en aldus kamerfibrilleeren kon opwekken, doordat een physiologische impuls de kamer bereikte onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode. Deze experimenten kon hij in drie verschillende reeksen verrichten:

1e Door een inductieprikkel werd op een zeer vroeg tijdstip van de prikkelbare periode een extrasystole van de boezems opgewekt, waardoor de physiologische prikkel vanuit de boezems de kamer onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode bereikte en kamerfibrilleeren veroorzaakte. Vanuit de fibrilleerende kamer werden door retrograde prikkelgeleiding de boezemsystolen verwekt in een frequent

tempo gedurende dit kamerfibrilleeren. Dat dit laatste zoo is, werd bewezen door de electrogrammen. Wanneer de grootte der kamersystolen toenam, en daarmee de refractaire periode, kon het experiment gemakkelijk slagen, omdat de impuls dan gemakkelijker, vanaf de boezems, de kamer dicht bij het refractaire stadium bereikte. Ook werd het bevorderd door verlangzaming der prikkelgeleiding in de kamers.

2e Ook zonder extraprikkel doch onder den invloed van een normale sinusimpuls bleek kamerfibrilleeren te kunnen ontstaan. Door een extraprikkel aan de boezems werd kamerfibrilleeren van het ontbloede kikkerhart opgewekt, dat gevolgd werd door een langdurige postundulatoire pauze. Onder den invloed hiervan was de eerstvolgende kamersystole zeer vergroot, immers *de Boer*³¹⁾ toonde aan, dat vergrootte kamerpauzen een toeneming in grootte en duur der kamersystolen ten gevolge hebben, terwijl het refractaire stadium dezer systolen ook vergroot is. De normale sinusimpuls veroorzaakte dan een boezemsystole en bereikte daarna de kamer onmiddellijk na het eindigen van de langdurende refractaire periode, waardoor kamerfibrilleeren kon optreden.

Ook wanneer de kamer in het gehalveerde rhythme pulseerde zag *de Boer*³⁰⁾ kamerfibrilleeren ontstaan, wanneer de tweede sinusimpuls, die anders niet door een kamersystole werd gevolgd, plotseling de kamer iets later bereikte, onmiddellijk na het eindigen van de refractaire phase, tengevolge van een gering verschil in duur der sinusperioden en van het refractaire stadium van de kamer, waarvan het voorkomen ons bekend is uit een onderzoek van *Trendelenburg*¹⁸⁷⁾. *De Boer* zag veelal in deze experimenten het gehalveerde rhythme afwisselen met alternans en kamerfibrilleeren, waaruit dus eveneens bleek, dat de dispositie tot fibrilleeren en tot alternans bij het ontbloede kikkerhart (de gefractioneerde toestand van de kamerspier) dezelfde is.

De resultaten van deze experimenten bracht *de Boer* nu over op den mensch, teneinde tot een verklaring te komen van het ontstaan van het fibrilleeren van een hartafdeeling. Wanneer tengevolge van een plotselinge spierinspanning, heftige opwinding, koorts enz. de impulsen in een versneld tempo door den knoop van *Keith-Flack* worden uitgezonden dan bestaat de mogelijkheid, dat plotseling een prikkel de boezems of de kamers onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode bereikt en dan fibrilleeren van de betreffende hartafdeeling verwekt, vooral als de metabole toestand hiervan verslechterd is, hetgeen meestal het geval zal zijn, daar wij het fibrilleeren veelvuldig zien optreden bij harten, die door surménage physiologisch abnormaal zijn geworden tengevolge van arteriosclerose, coronairsclerose, mitraalstenose e.d.

Het fibrilleeren kan echter ook ontstaan zonder plotselinge toeneming der frequentie, doordat de betreffende hartafdeeling in een zeer slechte metabole toestand is komen te verkeerren, waardoor de refractaire periode verlengd is, met als gevolg dat een normale impuls deze hartafdeeling onmiddellijk na het eindigen van de refractaire phase kan bereiken en dan het fibrilleeren doet ontstaan.

3e *De Boer*³³⁾ is er eveneens in geslaagd door kunstmatige versnelling van den hartslag bij het kikkerhart fibrilleeren op te wekken. Harten van groote kikkers werden aan de boezems en aan de kamerpunt gesuspenseerd, terwijl de curven op een beroete trommel werden

geregistreerd. Door een dunne straal verwarmde vloeistof van *Ringer* op den sinus venosus te spuiten werd het slagtempo opgevoerd. Uit de curven bleek, dat naast gehalveerd kamerrhythme en alternans nu en dan kamerribrilleeren ontstond. Gehalveerd kamerrhythme trad op, wanneer iedere tweede sinusimpuls de kamer bereikte gedurende het refractaire stadium. Kamerribrilleeren ontstond, wanneer één sinusimpuls de kamer iets later bereikte, onmiddellijk na het eindigen van de refractaire phase. Alternans trad op, wanneer iedere tweede sinusimpuls de kamer iets later na afloop van het refractaire stadium bereikte.

4e In 1921 publiceerde *de Boer* ²⁸⁾ een drietal voorbeelden, waaruit bleek, dat het kamerribrilleeren ook spontaan bij het ontbloede kikkerhart kan optreden. Dit fibrilleeren was dan korter of langer durend, terwijl het boezemrhythme onveranderd bleef.

Zonder verder in te gaan op andere theorieën betreffende het fibrilleeren, waarvoor dit niet de juiste plaats is, kunnen wij de opvattingen van *de Boer* ter verklaring van het fibrilleeren eener hartafdeeling als volgt samenvatten. De belangrijkste voorwaarden, waaraan de oogenblikkelijke toestand van de betreffende hartafdeeling moet voldoen zijn:

1e een verslechterde metabole toestand, waaruit voortvloeit:

- a. dat de hartafdeeling in een gefractioneerde toestand komt te verkeerren, waardoor één contractiegolf kan gaan circuleeren, hetgeen bevorderd wordt door een verlangzaamde prikkelgeleiding.
- b. dat de refractaire periode van de hartspier is vergroot, waardoor aan de tweede voorwaarde kan worden voldaan.

2e een prikkel moet de hartafdeeling bereiken onmiddellijk na afloop van de refractaire phase. Dit kan op twee wijzen:

- a. door een plotselinge versnelling van den hartslag (plotselinge inspanning, opwinding, koorts enz.).
- b. door een verlenging der refractaire periode van de hartspier, als gevolg van de slechte metabole toestand.

3e de prikkel moet uitgaan van een circumscripte plaats om te kunnen gaan circuleeren.

Boezemfibrilleeren komt veel meer voor dan kamerribrilleeren, immers bij de boezems gaat de prikkel uit van den knoop van *Keith-Flack*, dus van een circumscripte plaats, terwijl de kamers a.h.w. beschut worden door de boomvormige vertakking van den bundel van *His*, zoodat normaliter de prikkel op vele plaatsen tegelijk de kamers bereikt. Aan deze voorwaarde wordt door de kamers wel voldaan, als de prikkels de kamers bereiken langs een der vertakkingen van den bundel van *His*, en wel een kleine, dus weer uitgaan van een circumscripte plaats.

Uit het voorgaande is voldoende duidelijk gebleken, welke de betekenis is van de refractaire periode bij het ontstaan van fibrilleeren van een hartafdeeling. Hoe wij ons moeten voorstellen dat de kina-derivaten therapeutisch werken bij het fibrilleeren, zal op een andere plaats nader worden uiteengezet.

HOOFDSTUK III.

De hartswerking van kinaderivaten in het experiment. *)

„Chinidine is dus een therapeutisch paradoxon” — S. de Boer. —

Hoewel het therapeutisch gebruik van kinaderivaten in de cardiologie eerst welbewust werd aanbevolen vanaf 1914, toen *Wenckebach*¹⁹¹⁾ voor het eerst enkele patienten met boezemfibrilleeren behandelde met kinine en vanaf 1918 toen *Frey*^{77, 78)} mededeelde, dat het kinidine bij deze aandoening beter werkt dan kinine, toch waren reeds lang voor dien tijd publicaties bekend van onderzoekers, die zich met de werking van kinaderivaten op het hart in het experiment hadden bezig gehouden, ofschoon na de genoemde jaren het aantal onderzoekingen aanmerkelijk werd vermeerderd. In het hieronder volgende overzicht zal een en ander hieromtrent worden medegedeeld, zonder dat ook maar eenigszins op volledigheid aanspraak wordt gemaakt.

§ 1. De hartswerking van kinine.

Bij het naslaan van de literatuur betreffende de werking van kinaderivaten op het hart in het experiment, heeft men de neiging het jaar 1893 vast te stellen als een mijlpaal, immers in dat jaar publiceerde *Santesson* zijn uitvoerige experimenten met kinaderivaten. Reeds verscheidene onderzoekers waren hem echter hierbij voorgegaan.

In 1865 berichtte *Eulenburg*⁷²⁾ van een onderzoek, dat hij met *Simon* had verricht met kikvorschen, waaruit hij concludeerde, dat kininebisulfaat (0.5—2.0 gr. subcutaan) een verlammeende invloed had op de hartganglien, daar het de frequentie verlangzaamde en de energie der hartbewegingen snel deed afnemen, totdat er tenslotte hartstilstand optrad.

*Elson*⁶⁷⁾ deelde in 1866 mede, dat hij had waargenomen, dat de polsfrequentie bij toediening van kininesulfaat onveranderd bleef, terwijl het chinchoninesulfaat bij den normalen mensch duidelijk de pols versnelde.

*Lewitzky*¹³⁴⁾ kwam in 1869 tot dezelfde overtuiging als voor hem *Eulenburg*, dit was het resultaat van een onderzoek, dat hij verrichtte met konijnen. Hij was de meening toegedaan, dat het kininesulfaat de „musculomotorische apparaten” van het hart verlamt. Het veroorzaakte daling der polsfrequentie, hetgeen niet het gevolg was van vagusprikkeling of van verlamming der acceleratorische hartzenuwen, daar deze beide tijdens de kinineinwerking hun normale werkzaamheid bij prikkeling vertoonden. In sterkere doses veroorzaakte het kinine hartstilstand.

*Block*⁴⁴⁾ deelde in zijn dissertatie van 1870 mede, bij honden en konijnen te hebben gevonden, dat bij de kleinste werkzame doses kininechloride de hartfrequentie steeg, terwijl deze bij een sterkere dosis langzaam daalde. Bij een doodelijk verloopende vergiftiging daalde de hartfrequentie snel, totdat hartstilstand optrad.

*) Voor algemeene overzichten zie men ook: *Wenckebach*¹⁹²⁾, *Deschamps*⁶²⁾, *Vaquez*¹⁹⁰⁾, *Polak*¹⁶¹⁾, *Clerc*⁵²⁾, *Chéinisse*⁵¹⁾ en *Johannessohn*^{109, 110)}.

*Johannson*¹¹¹) berichtte daarentegen in hetzelfde jaar, dat cinchonine evenals kinine werkend, versnelling van de hartslag veroorzaakte.

Een dergelijke opvatting had *Jerusalimski*¹⁰⁸) in 1875: het kinine veroorzaakte in kleine en middelmatige doses regelmatig versnelling der frequentie, die hij verklaarde door een prikkeling aan te nemen van het excitamotorische en verlamming van het remmingsapparaat van het hart.

*Heubach*⁹⁷) constateerde in zijn publicatie van hetzelfde jaar, dat hydrochloras chinini een verlangzaming van de hartfrequentie veroorzaakte.

In overeenstemming hiermede beschreef *Von Schroff*¹⁷³) dat hydrochloras chinini bij directe injectie in arterien of venen (bij konijnen 0.01—0.04 gr. en bij honden 0.16—0.18 gr) een sterke bloeddrukdaling veroorzaakte, meestal na een voorafgaande stijging. Hierbij trad verlangzaming van den hartslag op. Hij concludeerde uit zijn proeven, dat kinine de tonus en de reflectorische prikkelbaarheid der vasomotoren verlaagde.

*Lauder-Brunton*¹²⁷) noemde kinine als een der middelen, die de motorische gangliën van het hart prikkelen in kleine doses. Groote doses verlagen de hartfrequentie en de bloeddruk en brengen ten slotte het hart tot stilstand.

*Schtschepotjew*¹⁷⁴) meende in 1879 een verschil op te merken tusschen de werking van kininechloride op het hart van kikvorschen en van zoogdieren. Bij een onderzoek van kikkerharten in situ, die vergiftigd werden door subcutane injectie van 0.002 gr. hydrochloras chinini, bleek, dat de hartcontracties werden verlangzaamd zonder voorafgaande versnelling, terwijl de kracht der samentrekkingen was verminderd. Kleine doses veroorzaakten een enkele maal frequentieversnelling. Uit 14 experimenten met honden verkreeg hij als resultaat, dat het kinine frequentieversnelling veroorzaakte, zoowel met kleine als met groote doses, hetgeen werd bevestigd door eenige proefnemingen bij den mensch. Ter verklaring hiervan nam hij een versterkte werkzaamheid der motorische hartcentra aan en bovendien een verhoogde prikkelbaarheid van de hartspier. Dit laatste toonde hij tevens aan door het opdruppelen van kininechloride (0.002—0.016 gr.) op het sneevlak van de afgesneden apex van kikkerventrikels, die normaliter stilstaan en dan spontane contracties gingen vertoonen.

*Pantelejew*¹⁵⁷) schreef in 1880, dat een oplossing van hydrochloras chinini, indien dit direct op het kikkerhart werd gebracht, het hart deed stilstaan, nadat de frequentie langzaam was afgenomen. Het door kinine tot stilstand gebrachte zoogdierhart kon door atropine weer tot contracties worden gebracht.

*Ten Bosch*⁴⁶) berichtte in hetzelfde jaar, dat kinamine eenzelfde werking op het hart had als kinine, doch dat het veel giftiger was dan dit laatste. Kinamine werkte verlammend op het hart, dat een langzame frequentie vertoonde en tenslotte stilstond in diastole. De prikkelbaarheid der hartmusculatuur werd sterk verlaagd, doch de frequentieverlangzaming trad veel eerder op.

*Sée en Bochefontaine*¹⁷⁵) kwamen in 1883 tot analoge resultaten. Kininesulfaat veroorzaakte bij honden, zoowel per os als subcutaan toegediend, verhooging van de polsfrequentie en in hooge mate van den bloeddruk. Deze werking kon na toediening per os wel een half uur

aanhouden. Later echter werden de genoemde functies verlaagd, doch de pols bleef regelmatig en krachtig.

Tumas ¹⁸⁹⁾ beschreef in 1883 de pharmacologische werking van hydrobromas chinini. Kleine doses veroorzaakten versnelling, grootere (0.03 gr. p. Kg.) verlangzaming van de hartslag en sterke bloeddrukdaling met verwijding der periphere vaten. Tengevolge van doorsnijding van het ruggemerg veranderde de vaatwerking niet, waaruit hij concludeerde, dat het praeparaat verlamdend werkte op de periphere vasomotorische zenuw-spiercentra. Wanneer na vergiftiging met hydrobromas chinini de splanchnici werden geprikkeld, dan werd in het geheel geen of slechts een zeer geringe stijging van de bloeddruk veroorzaakt.

Had men tot plm. 1890 slechts de werking van de kinaalkaloïden onderzocht bij het hart in situ, na dien tijd maakte men zich door het gebruik van geïsoleerde harten, doorstroomd met een voedingsvloei-stof, onafhankelijk van extracardiale invloeden.

Santesson ¹⁶⁸⁾ publiceerde nu in 1893 de resultaten van een zeer uitgebreid en systematisch onderzoek van de werking van verschillende kinaalkaloïden op het geïsoleerde kikkerhart en op de bloeddruk van het konijn. Kinine en cinchonidine in groote doses (1 : 5000 of sterker) doodden in enkele minuten het kikkerhart. Dezelfde doses conchinine en cinchonine daarentegen kon het hart een tijdlang verdragen waarna het weer tot herstel was te brengen. In matige en kleine doses (1 : 20.000 tot 1 : 50.000) werkten de genoemde vergiften met afnemende sterkte verlagend op de frequentie en het polsvolume. De onwerkzame doses van cinchonine en conchinine verhieldden zich ongeveer tot die van kinine en cinchonidine als 1/30.000 : 1/60.000 : 1/150.000 of als 1 : 2 : 5.

De vergiftigende werking op het hart trad snel op en niet zelden met sprongen en bereikte haar maximum binnen 2 tot 20 minuten, ingeleid door allerlei onregelmatigheden en zij ging bij deze kleine doses vlug voorbij, wanneer het vergif werd verwijderd. Vaak deed kinine allerlei bestaande onregelmatigheden in de hartswerking verdwijnen. Bij voldoende groote doses veroorzaakte het kinine een sterke dilatatie van het hart. De absolute kracht werd door kinine verlaagd. Daar voorafgaande of navolgende vergiftiging van het hart met atropine de werking van de kinabasen niet ophief, berustte de werking niet op prikkeling van het zenuwapparaat (vagus). Daar de kinabasen op de geïsoleerde, door elektrische prikkels tot rhythmische contracties gebrachte hartkamerspier in hoofdzaak dezelfde werking hadden als op het geheele hart, meende *Santesson*, dat de waargenomen veranderingen der hartswerking hoofdzakelijk moesten worden teruggevoerd tot een invloed op het hartspierweefsel zelve. Alle onderzochte kinabasen veroorzaakten in grotere doses daling van de bloeddruk en van de polsfrequentie bij het konijn.

Hedbom ^{96a)} deelde in 1899 de resultaten mede van door hem verrichte experimenten betreffende de werking van kininechloride op het geïsoleerde konijnehart. Groote doses (1 : 10.000 tot 1 : 2000 deelen bloed) veroorzaakten meestal reeds vanaf het begin een verlaging van de frequentie en van de amplitude tot op het minimum (volledige verlamming). Soms echter werd de amplitude in het begin niet onbelangrijk vergroot. Vaak veroorzaakte kinine onregelmatigheden: groepvorming, dubbelslagen, halfsystolische pauzen en daarmede gepaard gaande plot-

seline sprongsgewijze frequentieveranderingen. Anderzijds nam hij waar, dat ook onregelmatigheden, die reeds bestonden, onder den invloed van kinine voorbijgaand geregulariseerd werden. De werking van kinine was blijvend en ontwikkelde zich meestal ook wanneer het vergiftigde bloed snel werd verwijderd, langzaam verder. De coronaircirculatie werd veelal vergroot, ofschoon tezelfdertijd de hartswerking meer of minder verkleind werd. Enkele waarnemingen schenen er voor te pleiten, dat kinine waarschijnlijk soms de vagusvezels prikkelt.

Uit het karakter van de verlamrende werking van het vergif op het konijnehart en uit de overeenkomst hiervan met de verschijnselen bij het kikkerhart maakte *Hedbom* op, dat kinine in groote dosis ook bij het zoogdierhart voornamelijk de hartspiersubstantie aangrijpt.

*Kakowski*¹¹⁹⁾ gaf in 1905 verslag van een onderzoek naar de werking van 30 verschillende stoffen op geïsoleerde harten van koud- en warmbloedige dieren, waaruit hij concludeerde, dat kinine de werkzaamheid van het hart verlaagde, terwijl deze werking door atropine of vagusdoorsnijding niet werd opgeheven en dus toegeschreven moest worden aan een invloed op de hartspiersubstantie.

*Starkenstein*¹⁸⁰⁾ kon bij het konijnehart door vergiftiging met glyoxylzuur constant pulsus alternans opwekken (1907), welk phenomenon hij verklaarde door stoornissen in de contractiliteit van de hartspier aan te nemen, die veroorzaakt zouden worden door voorafgegangene overmatige prikkeling. Chlooraalhydraat en ook kinine werkten hierbij antagonistisch, d.w.z. de pulsus alternans werd opgeheven. Hij beval het therapeutisch gebruik van deze stoffen aan bij dergelijke rhythmestoornissen tengevolge van digitalisvergiftiging van den mensch.

*Moulinier*¹⁵¹⁾ deelde in 1908 als resultaat van zijn onderzoek eveneens mede, dat kininezouten verlamrend d.i. verlangzamend en verzwakkend werkten op den hartslag. Daarbij bleek het formiaat sterker, het citraat zwakker te werken dan de minerale zouten van kinine.

*Stokvis*¹⁸³⁾ beschreef eveneens den depressieven invloed van kinine op het kikkerhart. De frequentie werd steeds minder, de systole werd verzwakt totdat tenslotte hartstilstand in diastole optrad. Hij wees er op, dat alle functies van de hartspier door kinine werden verzwakt, in tegenstelling tot digitalis. Met combinaties van kinine en digitalis bleek bij het kikkerhart de nadeelige invloed van het kinine te worden weggenomen, terwijl de prikkelende invloed van het digitalis werd getemperd.

Ten gevolge van hun eerste berichten publiceerden *Kahn* en *Starkenstein*¹¹⁶⁾ in 1910 een onderzoek van een op dergelijke wijze opgewekte alternans bij gesuspenderde hondenharten, waarvan het electrocardiogram werd opgenomen. Door injectie van 3 cc. 1 % hydrochloras chinini ging de alternans over in het normale rythme. De antagonistisch-regulerende werking van het kinine bestond op ieder moment van de glyoxylzuurvergiftiging: was er alternans aanwezig dan verdween deze, was er gehalveerd rythme dan ging dit via alternans over in het normale rythme.

Frédéricq en *Terroine*⁷⁶⁾ berichtten in 1914 van een door hen verricht onderzoek naar de werking van kinaderivaten op het geïsoleerde schildpadhart. Kinine, kinidine, cinchonine en cinchonidine werkten reeds krachtig in een concentratie van 1 : 1000 in de doorstroombingsvloeistof. In hogere concentraties veroorzaakten zij hartstilstand in

diastole. Bij voortschrijdende vergiftiging zagen zij in alle gevallen vermindering der frequentie en afneming van de amplitude. Verminderde de vergiftigingsgraad, dan werden frequentie en amplitude weer groter, doch de frequentie werd langer beïnvloed dan de amplitude. In dit stadium konden ook inaequale en arhythmische hartslagen optreden. De linksdraaiende substanties werkten giftiger dan de overeenkomstige rechtsdraaiende isomeren. De gemethoxyeerde stoffen waren minder giftig dan de kinaderivaten zonder deze groepen.

Hofmann ¹⁰²⁾ deelde in 1915 mede, dat hydrochloras chinini bij het geïsoleerde zoogdierhart na doorsnijding van den bundel van His, een sterke vermindering veroorzaakte van de contractiegrootte, van de prikkelbaarheid en van de frequentie, terwijl deze werking reversibel bleek te zijn.

Biberfeld ¹⁰⁾ kwam in 1916 tot de conclusie, dat kinine in het dier-experiment de circulatie beschadigt zoowel bij kortdurende injectie als bij blijvende infusie, bij warm- en bij koudbloedige dieren.

Zondek ^{200, 201)} deelde in 1920 en 1921 de resultaten mede van een onderzoek naar de gecombineerde werking van strophantine en kinine bij het geïsoleerde kikkerhart. Wanneer een kininedosis werd toegediend kort voor het optreden van de volkomen strophantinevergiftiging, kon de anders optredende hartstilstand worden verhinderd.

Bij geïsoleerde kikkerharten volgens *Straub* werd door hem ²⁰²⁾ een aantal experimenten verricht over den invloed van colloïdale voedingsvloeistoffen op de kininewerking. Door stijfsel en door tragacanth werd de werking van kinine 1 : 5000 duidelijk vertraagd, hetgeen wellicht moest verklaard worden door een langzamere resorptie van het vergift uit de colloïdale oplossing en door adsorptie aan het colloïd zelf. De vergiftige werking werd veel sterker geremd door rubber- en gelatine-oplossingen als gevolg van het hoge Ca-gehalte dezer oplossingen. Arabinezuur werkte als tragacanth. Een Ringer-oplossing met een even hoog Ca-gehalte als de rubber-Ringer-oplossing werkte even sterk ontgiftend als deze laatste zelf.

Bijlsma ¹¹⁾ beschreef in 1920 de resultaten van een uitvoerig pharmacologisch onderzoek van de werking van vucine en eucupine. De hartswerking dezer stoffen stemde in principe overeen met die van kinine. Op het geïsoleerde kikkerhart (vgl. *Straub*) werkte vucine-bi-HCl verlagend op alle functies in een concentratie van 1 : 150.000 (Ringer) evenals eucupine-HCl bij 1 : 50.000 (Ringer). Beide stoffen veroorzaakten hartstilstand bij een concentratie van 1 : 10.000 tot 1 : 1500 en wel vucine-bi-HCl stilstand in systole en eucupine-HCl in diastole. Serum en bloedlichaampjes verminderden de werking van beide stoffen op het kikkerhart. Het bleek, dat de hartspier beide stoffen gemakkelijk onttrok aan het oplosmiddel. De beschadiging van het kikkerhart was weinig of niet reversibel. Het geïsoleerde zoogdierhart (vgl. *Langendorff*) kwam door oplossingen van beide stoffen in een concentratie van 1 : 10.000 (Ringer) tot stilstand in diastole.

Clerc en Pezzi ⁵⁵⁾ deden in 1921 mededeeling van hun onderzoek naar de verlenging van den A-V-tijd onder den invloed van kinine bij honden, nadat zij reeds in 1920 ¹⁵⁹⁾ een samenvatting hadden gegeven van de toenmaals bekende experimenteele feiten betreffende de werking van kinine op het hart. De normale A-V-tijd bleek bij deze dieren

0.04 sec. te zijn. Na intraveneuze injectie van 2 tot 3 c.gr. kinine bedroeg dit 0.09—0.11 sec. Hierdoor achtten zij een vertraging bewezen van de prikkelgeleiding in den bundel van *His* en in de vezels van *Purkinje* en waren de meening toegedaan, dat de verlenging van den A-V-tijd niet slechts berustte op inwerking van het pharmacon op den knoop van *Tawara*, maar op een inwerking op het geheele prikkelgeleidingssysteem.

Bovendien publiceerden zij in het zelfde jaar ¹⁶⁰⁾ de resultaten van een onderzoek naar de kininewerking op gesuspenderde hondeharten in situ. Zij injecteerden van een 10% oplossing van hydrochloras chinini, 2—5 c.gr. per Kg, in de v. saphena. De negatief chrono- en inotrope invloed van electrische vagusprikkeling werd door de kinine-injectie sterk verminderd en bij zeer toxische doses (5 c.gr.) volkomen opgeheven. Na de kinineinjectie bleef een intraveneuze injectie van 1 cc. nicotine 1/10000 zonder versnellende werking. Het A-V-interval werd verlengd van 0.1 tot 0.2 sec., evenals de tijd tusschen het begin van een kunstmatige extrasystole van de eene ventrikel en de extrasystole van de andere ventrikel. Hieruit bleek dus, dat de verlenging van den A-V-tijd niet alleen in den knoop van *Tawara* maar ook in den bundel van *His* en de vezels van *Purkinje* was gelocaliseerd. Het bleek, dat kinine bovendien de prikkelbaarheid van het hart verminderde.

De Boer ^{34, 35)} publiceerde in 1922 een onderzoek van de werking van groote doses hydrochloras chinini op het kikkerhart in situ na subcutane injectie. Er ontstond een sterke dilatatie van het hart, een sterke afneming van de grootte der systolen en een zeer sterke afneming van de frequentie, die veel sterker was dan die bij vergiftiging van het hart met digitalis, veratrine of antiarine. Er ontstond halvering van het kamerrhythme, dat hij door één inductieslag kon omzetten in het normale (zie ook blz. 32). De halvering van het kamerrhythme bleek het gevolg te zijn van een sterke verlenging van den duur der refractaire periode voor de normale physiologische impuls. Hiermede verklaarde hij ook de werking van kinine bij het boezemfibrilleeren, waarover in § 4 van dit hoofdstuk nog uitvoerig zal worden gehandeld.

Wiechmann ^{196, 197)} berichtte in 1922 van een aantal onderzoekingen met kinaderivaten bij geïsoleerde harten van *Rana temporaria* volgens *Amsler*.

De verlamming van het hart door kinine en arseen werd door calcium gecompenseerd. Hierbij kon het calcium alleen door strontium en barium, doch niet door andere tweewaardige kationen worden vervangen. Hij trachtte dit te verklaren door aan te nemen, dat er bij de beschadiging door kinine en arseen eerder sprake is van een chemische dan van een physicochemische gebeurtenis. In tegenstelling tot *Zondek* beschouwde *Wiechmann* de werking van kalium, kinine en arseen op het hart niet principieel als identiek.

Clerc en *Pezzi* ⁵⁶⁾ gingen in 1922 nader in op het reeds vroeger gevonden feit, dat kinine, hoewel het in bepaalde doses alle functies van de hartspeer verlaagt, de eigenschap heeft om in kleinere doses den hartslag te versnellen. Zij hadden reeds vroeger geconstateerd, dat doses van 0.01—0.02 gr. p. Kg. van een oplossing 1 : 10 bij intrave-

neuze injectie het vaguscentrum verlamden doordat, naar zij aannamen, de specifieke adrenalinewerking op dit centrum werd opgeheven. Met behulp van het electrocardiogram werd nu bij den hond de polsverlangzamende werking van bulbusdruk geregistreerd en de kleinste kininehoeveelheid bepaald, die dit effect ophief. Deze hoeveelheid bleek gewoonlijk 0.01 gr. p. Kg. (in oplossing 1:10) te bedragen. Indien de helft van deze hoeveelheid werd ingespoten, dan werd de hartslag nog versneld, waarbij echter de bulbusdruk nog effect had. Hieruit maakten zij op, dat de versnelling niet kon berusten op verlamming van het vaguscentrum, maar geweten moest worden aan prikkeling der acceleratoren. Het kon nog niet worden uitgemaakt, of deze werking centraal of peripheer aangreep. Deze kininewerking kon met ongeveer dezelfde dosis worden verkregen door kinidine, cinchonine en cinchonidine.

In hetzelfde jaar berichtten *Clerc* en *Deschamps*⁵³⁾ dat antagonistisch tegenover kinine werkten: digitalis, strophantine, nicotine en isopelletierine. Strontiumchloride en bariumchloride konden na kinine niet meer paroxysmale tachycardie veroorzaken. Bij den normalen hond leidt chloroform in een dosis van 1 cc. intraveneus, tot hartstilstand. Dit gelukte niet meer na kinine, er was dan een $2-3 \times$ zoo groote hoeveelheid voor nodig. Bij een met 0.03 gr. kinine vergiftigde hond veroorzaakte een injectie van 2 cc. adrenaline slechts een matige stijging van den bloeddruk zonder stoornissen in de hartswerking, terwijl bij het normale dier 1 cc. adrenaline leidde tot een zeer sterke stijging van de bloeddruk met centrale vagusprikkeling en daarna tachycardie.

Frédéricq en *Lapicque*⁷⁵⁾ beschreven in 1923 den invloed van eenige kinaderivaten op de chronaxie van verschillende spieren en van het myocard. Hydrochloras chinini en sulphas cinchonini, cinchonidini en chinidini veranderden niet merkbaar de chronaxie van de nervus ischiadicus en van de m. gastrocnemius van de kikker, zoomin bij het onderdompelen van het geheele praeparaat in de vergiftoplossing als bij vergiftiging van het geheele dier. In zooverre bleken het niet-curare-achtige vergiften te zijn. De chronaxie van de ventrikel van het kikkerhart werd echter door deze stoffen sterk verlaagd, waarbij de zouten van kinidine en kinine sterker werkzaam waren dan die van cinchonine en cinchonidine. De genoemde pharmaca bleken op de voetspier van de slak nog sterker te werken dan op de ventrikel van het kikkerhart. Hun conclusie was dan ook, dat de onderzochte stoffen bij die groep van pharmaca behoorden, die snel contraheerende spieren weinig, maar langzaam contraheerende daarentegen sterk beschadigen wat betreft hun prikkelbaarheid.

Van de hand van *Clerc*, *Pezzi* en *Perrochaud*⁵⁷⁾ verscheen in 1923 nog een artikel, waarin de werking der voornaamste kinaalkaloïden op het hondehart onderling werd vergeleken. Zij verklaarden, dat deze alkaloïden in het algemeen dezelfde werking hadden op het hart. In doses van 0.005 gr. p. Kg. veroorzaakten zij tachycardie, die werd toegeschreven aan acceleransprikkeling. Doses van meer dan 0.1 gr. p. Kg. verlamden centraal de vagus en veroorzaakten nog sterkere tachycardie, waarbij cinchonine en cinchonidine iets minder werkzaam waren. De kinaalkaloïden, toegediend in grootere doses, verlaagden alle functies van de hartspier. Na toxische doses werd ook de

prikkelbaarheid van de periphere vagus verminderd of opgeheven. De doodelijke doses waren ongeveer gelijk: 0.06—0.07 gr. p. Kg. Kinine veroorzaakte altijd hartstilstand in diastole, de andere alkaloiden (kinidine, cinchonine en cinchonidine) veroorzaakten echter kamersfibrilleeren. Zij achtten het nog niet mogelijk te verklaren, waarom hier hetzelfde medicament boezemfibrilleeren kan onderdrukken en toch ook kamersfibrilleeren in het experiment kan opwekken.

Junkmann^{112, 113, 114}) bevestigde de door andere onderzoekers reeds gevonden feiten. De kinaderivaten verminderden de prikkelbaarheid van het hart, veroorzaakten sterke frequentievermindering, verlenging van de latentie en van het refractaire stadium benevens remming van de prikkelgeleiding.

Bij zijn doorstrotingsproeven met kikkerharten bleek tevens, dat de verminderde hartswerking tengevolge van kininevergiftiging, door strophantine tegengesteld kon worden beïnvloed.

Een dergelijk onderzoek werd in 1924 door *Hoffmann*¹⁰¹) gepubliceerd. Hem bleek bovendien, dat kikkerharten na digitaliseering in vivo een verhoogde weerstand vertoonden tegen de inwerking van kinineoplossingen 1 : 5000. De diastolische stilstand trad bij dergelijke harten later op.

*Meldolesi*¹⁴⁴) gaf in 1925 verslag van een door hem verricht onderzoek naar de hartswerking van kinine en cinchonine bij den gezonden mensch. Met den trochoscoop werden 12 gezonde menschen onderzocht onder voortdurende contrôle van de hartcontour, polsregistratie, bloeddrukmeting en electrocardiographie. Intraveneuze injectie van 0.25—0.30 c.gr. p. Kg. kinine veroorzaakte een 15—20 sec. durende verlangzaming en irregulariteit van den hartslag met harddilataties; hierop volgde gedurende 1—2 min. versnelling van de hartactie met krampachtige hartcontracties, tenslotte trad een bradycardie op met verkleind hartvolume. Hij vatte de eerste phase op als het gevolg van vagusprikkeling, de tweede als gevolg van acceleransprikkeling en de derde als gevolg van een inwerking op de hartspier zelve. Dat de tonusveranderingen in iedere phase onafhankelijk waren van de hartzenuwen, meende hij hiermede te kunnen aantonen, dat bij een vrouw met hartblok, die alleen boezemversnelling vertoonde na de kinineinjectie, toch de krampachtige contracties van de ventrikel optraden. De verbetering van de tonus van de hartspier werd niet gevonden bij het cinchonine, dat overigens gelijke verschijnselen opleverde als het kinine.

*Shiratori*¹⁷⁶) verrichtte een vergelijkend onderzoek van de pharmacologische werking van kinine, cinchonine en cinchonidine, dat hij in 1925 publiceerde. De minimale letale dosis bleek bij kikkers voor alle stoffen 5.0 mgr/gr. te zijn, en bij muizen voor kinine en cinchonidine 3.5, voor cinchonine 4.0 mgr. per 10 gr. Kinine en cinchonidine werkten verlamdend op het geïsoleerde kikkerhart, waarbij de giftigheid van cinchonidine iets sterker bleek te zijn dan die van kinine. Cinchonine vertoonde echter bij middelmatige en hooge concentratie eerst een opvallende prikkeling en daarna verlamming. Alle drie vergiften werkten op de kamerspierbrug volgens *Loewe* bij normale voedingsvloeistof voornamelijk verlamdend en slechts nu en dan voorbijgaand prikkelend. Bij kaliumrijke voedingsvloeistof veroorzaakten zij echter steeds een duidelijke prikkeling, waarbij het cinchonine dit verschijnsel het sterkste vertoonde.

*Bardier en Silimunkes*⁷⁾ bevestigden in 1926 de resultaten van de experimenten van *Clerc en Pezzi* en van *Clerc en Deschamps* n.l. dat de kinaalkaloïden de verhoogde prikkelbaarheid van het hart verlagen. De mogelijkheid van fibrilleren van het hart werd verlaagd, terwijl het bulbair vaguscentrum werd verlamd. Daar adrenaline tijdens chloroformnarcose het hart gemakkelijk doodt door fibrilleren, zagen zij hier in de kinine- en kinidinewerking de mogelijkheid van een therapeutische toepassing, zooals *Clerc en Pezzi* dit met 0.04 gr. kinine p. Kg. hond hadden aangetoond. *Bardier en Silimunkes* vonden, dat 0.02 gr. kinine p. Kg. + 1/100 mgr. adrenaline bij gechloroformeerde dieren leidde tot voorbijgaande daling van de bloeddruk, terwijl een beschadigende werking op het hart uitbleef. De honden vertoonden na prophylactische toediening van kinine een verhoogde weerstand tegen chloroformering, zelfs met hooge doses chloroform.

*Mac Keen en Cattell*⁵⁰⁾ berichtten in dat jaar van een vergelijkend onderzoek naar de werking van kinaalkaloïden op het geïsoleerde kikkerhart. In hoofdzaak waren ook hun resultaten gelijklopend aan die van hun voorgangers: kinine, kinidine, cinchonine en cinchonidine verlangzaamden alle functies der hartswerkzaamheid. De linksdraaiende verbindingen kinine en cinchonidine werkten in conc. van 1 : 1.000.000 tot 1 : 100.000 altijd verkleinend op het slagvolume en de contractiliteit.

*Pels Leusden*¹⁵⁸⁾ onderzocht de werking van kinine, kinidine en cinchonine op het geïsoleerde kikkerhart aan een canule volgens *Fühner*. Alle drie alkaloïden vertoonden bij een concentratie van 1 : 1-10 miljoen een verhoging der prestaties, tonusstijging en vergrooting van de amplitude, daarna toenemende verlangzaming der frequentie (slechts éénmaal de door *Santesson* waargenomen frequentieverhoging). De aanvankelijk steeds aanwezige onregelmatigheden van het rythme bleken groepvorming te zijn, die of spontaan verdween of overging in gehalveerd rythme bij gelijktijdig toenemend slagvolume. Bij uit zichzelf slecht of onregelmatig pulseerende harten werd het rythme door kinine en kinidine verbeterd. *Pels Leusden* nam aan, dat op een dergelijke wijze ook bij een door het vergift zelve veroorzaakte arhythmie een zelfreguleering optreedt. Hij verklaarde de rhythmestoornissen, die door de kinabasen werden veroorzaakt, door beïnvloeding van het prikkelgeleidingssysteem aan te nemen. Het cinchonine verlamde eerst in een concentratie van 1 : 20.000 het hart. Hij meende dat de gunstige werking der kinaalkaloïden bij arhythmia perpetua tot stand komt door de remming van de prikkelgeleiding.

*Junkmann en Starkenstein*¹¹⁵⁾ gaven in 1926 een overzicht van de pharmacologische werking van het kinine op grond van de literatuur. Zij vatten de werking op het hart, naar de tot dan toe bekende gegevens, samen in een tabel waarvan het belangrijkste hieronder wordt weergegeven.

Werking van kinine op hart en vaten.

Plaats van inwerking.	Resultaat.
I. Vaten :	
a) centraal	primair : vasoconstrictie
	secundair : vaatverlamming
b) peripheer	verwijding
II. Hart :	
1e. extracardiale zenuwen :	
a) accelerans :	
centraal	prikkeling (?)
peripheer	?
b) vagus :	
centraal	verlamming (?)
peripheer	depressie bij groote doses
2e. hartcentra :	
a) prikkelvorming :	
1) sinus	remming
2) secundaire centra	remming
3) tertiaire centra	remming
b) prikkelgeleiding :	remming
haar refract. phase	sterke verlenging
c) prikkelbaarheid :	vermindering
haar refract. phase	sterke verlenging
d) contractiliteit	verlaging
e) tonus	niet beïnvloed
f) coronairvaten	verwijding (?)
g) hartprestatie	vermindering

*Reynolds en Blackberg*¹⁶⁴⁾ stelden in 1927 vast, dat een dosis kinine van 20 mgr. p. Kg. het minuutvolume bij hondeharten vermeerderde, de bloeddruk verhoogde, het O₂-gebruik veranderde practisch niet. De frequentie bleef onder den invloed van kinine onveranderd.

*Burridge*⁴⁹⁾ publiceerde in 1928 een onderzoek naar de werking van kinine, in verschillende concentraties opgelost in een voedingsvloeistof met verschillend calciumgehalte, waarmede het geïsoleerde hart van *Rana tigrana* werd doorstroomd. Het kinine bleek tweeërlei effect op te leveren, afhankelijk van de concentratie. Verdunde oplossingen van 10⁻⁸, 10⁻⁹ veroorzaakten vermeerderde hartactie, meer geconcentreerde daarentegen een remming van alle hartfuncties.

*Stoye*¹⁸⁵⁾ deelde in 1930 een en ander mede over zijn experimenten met geïsoleerde caviaharten volgens *Langendorff*. Waren deze harten gedurende korteren of langeren tijd voorbehandeld met kinine of werd het hart eerst doorstroomd met een kinineoplossing, dan bleek, dat de therapeutische werking van digipuratum werd versterkt.

*Friedberg en Levinson*⁷⁹⁾ deelden in 1931 mede, dat na intraveneuze inspuitingen van 8 mgr. bariumchloride bij den hond regelmatig tachycardiën optraden, terwijl kleinere doses slechts extrasystolie veroorzaakten. Deze tachycardie bleek slechts nu en dan door

kinine te worden opgeheven. Zij zagen echter tevens, dat door de werking op het intraventriculaire prikkelgeleidingssysteem deze beïnvloeding van de tachycardie meestal was verbonden met ernstige toxische stoornissen van het hartzenuwstelsel.

Trussewitsch¹⁸⁸⁾ beschreef in 1932 de werking van kinine op de verschillende knopen van het hart. Hij gebruikte daarbij de geïsoleerde harten van konijnen en katten volgens de methode van Langendorff. Kinineöpslossingen (1 : 100.000 tot 1 : 25.000) werkten met enkele uitzonderingen negatief chronotroop, zoowel bij het sinus- als bij het atrioventriculaire-ventriculaire rhythmie. Een fundamenteel verschil in de gevoeligheid voor kinine der afzonderlijke knopen bleek niet te bestaan. De werking begon reeds in de eerste minuten van de doorstroming met de kinineöpslossing. De amplitude van de hartspiercontracties nam des te meer af naarmate de kinineöpslossing meer geconcentreerd was. Het eerst was waar te nemen de negatief inotrope en daarna de negatief chronotrope en bathmotrope werking op het hart.

Over de antagonistische werking van kinine en strophantine op het geïsoleerde hart van mannelijke temporaria werd in 1933 uitvoerig bericht door Gehlen⁸⁴⁾. Bij gelijktijdige toediening van kinine (1 : 5000 tot 1 : 10.000) en strophantine volgde na enkele minuten hartstilstand in diastole, die slechts in één geval reversibel was. In slechts één geval ook bleek, in plaats van een uitsluitende kininewerking een antagonistische combinatiewerking. Kinine 1 : 5.000 na voorbehandeling met strophantine leidde eveneens snel en zonder tonusverandering tot stilstand. Bij harten, die met kinine 1 : 10.000 tot stilstand waren gebracht werkte strophantine eerst na uitwassching van het kinine, dus bij verminderde graad van vergiftiging, zooals deze ook vóór de hartstilstand bestond. Hier veroorzaakte strophantine een vergroting der systolen, terwijl de kamerfrequentie, bij aanvankelijk gelijkblijvende boezemfrequentie, afnam, totdat de contracties wegbleven. De mechanische prikkelbaarheid bleef nog eenigen tijd behouden, maar de contractiliteit nam af, totdat tenslotte alle functies waren verdwenen. De tonus werd niet verhoogd. Het optreden van de hartstilstand ondanks de behouden gebleven inotrope strophantinewerking, werd verklaard door een vertraagde resorptie aan te nemen tengevolge van de kininewerking. Bij deze hoge kinineconcentratie trad het antagonisme (opheffing der negatief inotrope kininewerking door de positief inotrope strophantinewerking en de remming hiervan door het kinine) slechts zelden in het therapeutische stadium op en in latere stadia scheen de negatief inotrope strophantinewerking met die van het kinine geëddeerd te worden. Bij een geringe kinineconcentratie (1 : 100.000) waren de resultaten inconstant, de vergiftigingstijden wisselden van 5 tot 16 min. en in het toxische stadium kwam het, zooals ook na voorbehandeling van een half uur met kinine, tot additie van de negatief inotrope werkingen van beide vergiften. Bij een concentratie van 1 : 250.000 tot 1 : 1.000.000 kinine beantwoordde het verloop der vergiftiging in hoofdzaak aan die na strophantine alleen. De gemiddelde vergiftigingstijd (20.6 tot 24.8 min. bij 1 : 250.000 tot 1 : 500.000) was eenigzins verlengd (vertraging van de stilstand in systole) maar kwam overeen met die na strophantine bij een concentratie van 1 : 1.000.000

(14.6 min.). Werd het hart eerst na langeren tijd van inwerking van het kinine (1 : 1.000.000) met strophantine behandeld, dan steeg de gemiddelde vergiftigingstijd tot 19 min. Bovendien trad er veeleer een matige vertraging der glucosidewerking op, die volgens *Gehlen* hoofdzakelijk berustte op remming der resorptie door het kinine en minder op frequentieverlangzaming tengevolge van de kininewerking. Positief tonotrope kininewerking bleef uit. Bij de kikker traden duidelijke stoornissen in de hartswerking eerst op na injectie van de bijna letale dosis van 0.25 mgr. kinine p. gr. kikker. Na tweemaal telkens 0.1 mgr. p. gr. binnen twintig uur reageerde de kikker traag op aanrakings- en pijnprikkels en richtte zich slechts langzaam uit de rugligging op. De ademhaling was sterk verlangzaamd. Het nu geïsoleerde hart, dat goede contracties en een sterke diastolische verslapping vertoonde, stond met strophantine ongeveer als normaliter na 13 min. stil. Overeenkomstig waren de resultaten met grootere kininedoses (0.25 mgr. p. gr.), alleen was de hartarbeid slechter (onvolkomen systolen) en de vergiftigingstijden waren korter (8.5—10.5 min.). Bij alle dieren was de blaas sterk gevuld (verlamming). Werden de harten in plaats van na 18 uur reeds na 2½ tot 5 uur geprepareerd en werd in plaats van hydrochloras chinini, solvochine gebruikt, dan bleek er duidelijk een sterkere beschadiging te zijn ontstaan, waarop het strophantine, met één uitzondering, verbeterend werkte.

*Goljachowski*⁸⁷⁾ deelde in 1934 een en ander mede omtrent den invloed van den zuurgraad op de kininewerking bij geïsoleerde kikkerharten. Tengevolge van hydrochloras chinini 1 : 10.000 trad binnen 30 min. hartstilstand in diastole op. De kininewerking bleek in alkalische oplossing (Ph = 8.0) sterker te zijn. Hoe zuurder de reactie was, hoe sneller en vollediger werd de hartswerking door uitwasschen weer hersteld. Bij Ph = 8.0 bleek de beschadiging van het hart irreversibel te zijn.

*Nakano*¹⁵²⁾ beschreef in 1935 de werking van verschillende kina-derivaten op het embryonale kippehart (2e—10e dag), dat hij onder het microscoop bestudeerde. Na zeer kleine doses optochine zag hij veelal slechts prikkeling, na middelmatig groote cinchoninedoses bij harten op den 5den dag een prikkeling, die voorafging aan een verlamming. Overigens werkten de onderzochte kinaalkaloïden verlammend en wel optochine, eucupine en vucine het sterkste, cinchonidine zwakker en kinidine en cinchonine het zwakste. Daar de remmende werking reeds optrad, voordat het hartzenuwsysteem was gevormd en bovendien niet door atropine was op te heffen, komt naar zijn meening alleen de hartspiercel als punt van aangrijping in aanmerking.

*Scherf en Siedek*¹⁷⁰⁾ gingen den invloed van kinine na op door aconitine opgewekte kamerextrasystolie bij de hond. Deze werd door kinine of opgeheven, of onbeïnvloed gelaten of zelfs versterkt, zoodat het kwam tot tachycardie en zelfs tot kamerfibrilleeren. De wijze van werking van het kinine was niet vooruit te zeggen, zij hing niet af van de dosis maar, naar het hen toescheen, van den „vergiftigingstoestand van de prikkelvormende plaatsen”. In verband met hun onderzoek bevalen zij voorzichtigheid aan bij het gebruik van kinine bij kamerextrasystolie teneinde niet in enkele gevallen het tegengestelde te verkrijgen van het nagestreefde effect.

Schiller¹⁷¹⁾ verrichtte een onderzoek van de vergiftigingssnelheid van geïsoleerde harten van *Rana temporaria* door kinine in combinatie met een aantal digitalisachtige glucosiden, waarvan hij de resultaten in zijn dissertatie van 1937 verwerkte. Kinine en kinidine werkten alleen in sterke verdunning ($1:10^{-6}$, $1:10^{-7}$) in enkele proeven vergrootend op de prestaties van het hart, hogere concentraties verkleinden de hefhoogte en verlangzaamden het rythme. De andere door hem verstrekte gegevens worden besproken in § 2.

De Boer en Brouwer⁴³⁾ deelden in 1937 het een en ander mede omtrent de werking van verscheidene kinaderivaten op het hart, welke experimenten Brouwer⁴⁸⁾ in 1940 in zijn dissertatie verwerkte. De gemiddelde verlenging van de refractaire periode in 30 min. bedroeg voor kinine 86 %, voor hydrokinine $154\frac{2}{3}$ %. De frequentievermindering was voor kinine 63.5 % en voor hydrokinine 64,7 %. De prikkelbaarheid van de hartspier verminderde in het verloop van de vergiftiging met kinine practisch niet en met hydrokinine wel.

Wakasugi¹⁹⁴⁾ publiceerde in 1938 een onderzoek naar de beïnvloeding van de hartswerking van digitalis door kinaalkaloïden. Werden beide stoffen tegelijk toegediend bij het geïsoleerde kikkerhart, dan ontstond geen karakteristieke invloed van het kinine op de digitaliswerking. Slechts een summatie der afzonderlijke invloeden van deze beide pharmacas was waar te nemen. Harten, die door de werking van kinaalkaloïden reeds waren beschadigd, reageerden vertraagd, doch karakteristiek op digitalis. De vertraging verklaarde hij door de verlangzaamde doorstroomingssnelheid. Vergiftigingsverschijnselen door digitalis werden door kinine opgeheven. De kinaalkaloïden werkten sterker op de vergiftiging met helleboreïne dan op die met strophantine of digitalis. Dezelfde experimenten verrichtte hij¹⁹⁵⁾ met het geïsoleerde konijnhart, waarbij de resultaten overeenkwamen met die, welke hij beschreef bij het kikkerhart.

Samenvattend kunnen wij zeggen, dat kinine in het experiment in zeer kleine dosis prikkelend werkt en in grotere doses alle functies van de hartspier vermindert. De meest opvallende verschijnselen zijn hierbij: de frequentieverlangzaming, de verlenging van de refractaire periode, de vermindering van de prikkelbaarheid en de verlangzaming van de prikkelgeleiding.

Over de vraag, hoe de vagus, centraal of peripheer, wordt beïnvloed, zijn de verschillende behandelde publicaties niet eenstemmig.

Ook het antagonisme tusschen de kinine- en de digitaliswerking op het hart blijkt in het experiment niet overtuigend te worden bewezen, daar de verschillende onderzoekers zich niet gelijkluidend hierover uitlaten.

§ 2. De hartswerking van kinidine.

De publicatie van Frey^{77, 78)} in 1918, waarin hij mededeelde, dat het kinidine bij boezemfibrilleren sterker werkte dan het kinine, was in latere jaren een prikkel voor een groot aantal onderzoekers om de werking van het kinidine op het hart experimenteel na te gaan, een gebied, dat tot dan toe practisch verwaarloosd was. In de oudere literatuur zijn dan ook slechts enkele mededeelingen te vinden over de werking van kinidine op het hart.

*Santesson*¹⁶⁸⁾ was in 1893 van meening, dat het conchinine (= kinidine) dezelfde werking heeft als kinine, maar dat het veel zwakker is. In tegenstelling tot kinine en cinchonidine (1 : 5000), die het geïsoleerde kikkerhart in enkele minuten tot stilstand brachten, konden de harten dezelfde dosis conchinine (= kinidine) en cinchonine een tijdlang verdragen, terwijl zij dan nog tot herstel waren te brengen.

Frédéricq en *Terroine*⁷⁶⁾ stelden in 1914 eveneens vast, dat het kinidine dezelfde werking heeft als kinine, doch dat de linksdraaiende substantie veel giftiger werkte dan de rechtsdraaiende.

*Hofmann*¹⁰³⁾ publiceerde in 1920 een onderzoek betreffende de werking van kinidine op het boezemfibrilleeren. Hij gebruikte daarvoor geïsoleerde harten van katten en konijnen vlg. *Langendorff*. Kinidine veroorzaakte een sterke vermindering der boezemcontracties en had weinig invloed op het slagtempo. Er ontstond een sterke vermindering van de prikkelbaarheid en een niet geheel reversibele vermindering van de contractiegrootte. Hij nam aan, dat de vermindering der prikkelbaarheid van het hart primair was, terwijl daarnaast de zich voordoende verlenging van de refractaire periode een rol speelde.

Arrillaga, *Guglielmetti* en *Waldorp*³⁾ beschreven in 1921 hun onderzoeken over de hartswerking van kinidine na intraveneuze inspuiting bij honden en kikkers. Zij zagen dan bloeddrukverlaging, bradycardie, verlaging der prikkelbaarheid en een toenemende verlenging der compensatoire pauze bij faradische prikkeling, tot volkomen onprikkelbaarheid toe. Er ontstonden peristaltische bewegingen van het kikkerhart en een dissociatie tusschen de boezem- en de kamerwerking. De vagus werd snel verlamd, terwijl er geen invloed was vast te stellen op de werking van de sympathicus op het hart, behalve bij zeer sterke intoxicatie. De bloeddruk werd na kinidinetoeediening door adrenaline niet meer beïnvloed.

Boden en *Neukirch*⁴⁵⁾ berichtten in hetzelfde jaar over een aantal experimenten, waarin de werking van kinidine op geïsoleerde konijnsharten werd nagegaan. Zij vonden een vermindering van de prikkelvorming, blijkend uit de optredende bradycardie, een verminderde prikkelbaarheid en een vermindering van de contractiegrootte van de boezems en van de kamers. Daarnaast vonden zij ook een verwijding van de coronairvaten. Ter verklaring van de door hen waargenomen verschijnselen namen zij een electieve beschadiging aan van het specifieke hartweefsel.

Lewis, *Drury*, *Iliescu* en *Wedd*¹³²⁾ deelden in 1921 de resultaten mede van hun proefnemingen met de electrocardiograaf bij honden waarbij tot 0.25 gr. sulfas chinidini was geïnjicieerd, verdeeld in doses, bij een lichaamsgewicht van 10 Kg. De refractaire periode van de boezems werd met 50—100 % verlengd. De grootste gevonden waarde voor de duur van de absolute refractaire periode was 0.193 sec. Tegelijkertijd trad een verlangzaming op van de prikkelgeleiding in de boezems met 50—100 %, de drempelwaarde der prikkelbaarheid werd verhoogd, het sinus-boezemrhythme werd verlangzaamd terwijl de A-V-tijd werd verlengd. Zij schreven dit alles toe aan een directe werking op de hartspeer. Er bleek wel een verlamende werking op de vagus te bestaan die iets vroeger begon dan die op de hartspeer, doch deze verlamming was zelden volledig.

Cohn en Levy⁵⁹⁾ sloten zich in 1922, wat de hoofdzaken betrof, aan bij Hofmann. Zij namen electrogrammen op van hondeharten, waarbij bleek dat door kinidine bij zes gevallen vier maal de refractaire periode werd verlengd, terwijl deze in twee gevallen werd verkort. De voortplantingssnelheid van de prikkels daalde in twee gevallen en bleef in twee andere gevallen onveranderd. Merkwaardigerwijze werd de frequentie in vier gevallen grooter en wel in die proeven, waar de refractaire periode vergroot werd.

In een andere publicatie⁶⁰⁾ van dat jaar schreven zij, dat kinidine de frequentie van hondeharten onregelmatig beïnvloedde, de drempelwaarde voor faradische prikkeling werd in de helft der gevallen niet veranderd, voor de andere helft matig verhoogd, terwijl de bloeddruk tijdens de kinidineïnwerking daalde. De röntgenographisch vastgestelde sterkte der hartspiercontractie nam toe. De dodelijke dosis was zeer variabel evenals de werking op de refractaire phase. Zij meenden uit deze wisselende resultaten de onzekerheid der therapeutische werking van kinidine te kunnen verklaren.

In een mededeeling van 1922 bespraken Lewis, Drury, Wedd en Ilescu¹³³⁾ de hartswerking van eenige kinaderivaten bij den mensch. Na 0.6 tot 0.8 gr. per os daalde de boezemfrequentie, de kamerfrequentie steeg, terwijl de uitscheiding in de urine na twee uur begon. Kinidine werkte 5—10 maal sterker dan kinine, hydrokinidine werkte iets sterker dan kinidine. Therapeutische doses van kinidine veroorzaakten geen volledige vagusverlamming, maar bemoeilijkten de A-V-geleiding.

Wiechmann^{196, 197)} deelde in 1922 naar aanleiding van zijn experimenten over de hartswerking van kinaderivaten, hun antagonisten en synergisten, mede dat bij geïsoleerde harten van *Rana temporaria* volgens Amsler de hartverlamming tengevolge van kinidine door calcium, strontium en barium, doch niet door andere meerwaardige kationen antagonistisch werd beïnvloed. Het door kinidine tot stilstand gebrachte hart kon door digifoline en strophantine weer regelmatig beginnen te contraheeren. Waterige digitalisinfusen waren hiertoe niet in staat. De werking van kinidine op het hart werd versterkt door verhooging van het kaliumgehalte van de doorstroomingsvloeistof. Op grond van zijn experimenten adviseerde hij intraveneuze injecties van strophantine of van calcium of evt. subcutane injecties van digifoline te beproeven bij acute hartbeschadigingen tengevolge van kinidinetoeiening in de kliniek.

Drury, Horsfall en Munly⁶⁶⁾ beschreven eveneens den invloed van kinidine op het hondehart. Intraveneuze injecties van sulphas chinidini in doses die overeenkwamen met de klinisch gebruikte, verlengden de absolute refractaire periode en verlangzaamden de prikkelgeleiding. Na relatief kleine doses scheen de kamermusculatuur zich in een toestand van verhoogde prikkelbaarheid te bevinden die reeds na enkele rhythmische openingsprikkels kon leiden tot aanvallen van tachycardie en kamerfibrilleren. Eerst in een later vergiftigingsstadium werd de verlaging der prikkelbaarheid duidelijk. De overigens moeilijk nauwkeurig te meten verlangzaming der prikkelgeleiding kwam in het electrocardiogram tot uiting.

Jackson, Friedlander en Lawrence¹⁰⁷⁾ publiceerden in hetzelfde jaar eveneens een onderzoek naar de werking van kinidine op het hondehart in situ, dat gesuspenseerd was, terwijl tevens de verande-

ringen van den bloeddruk werden nagegaan. Na injectie van 5—15 mgr. sulphas chinidini in de v. femoralis ontstond een toeneming van de boezemfrequentie, een voorbijgaande bloeddrukdaling met tegelijkertijd een verkleining van het kamervolume, dat weer grooter werd wanneer de bloeddruk de normale hoogte weer had bereikt. De werking op de boezems geleek op die van een kleine dosis adrenaline. De vagus bleef gedurende de inwerking van kinidine prikkelbaar. Wanneer het dier 1 mgr. (= 20 cc.) aconitineöpplossing werd ingespoten, dan werden de boezemcontracties onregelmatiger en zwakker, op de kamers had het minder invloed. Door een injectie van 5 mgr. kinidine hield deze arhythmie op. Deze reguleerende werking schreven zij daaraan toe, dat het aconitine de prikkelbaarheid van het hart zou verhoogen door zijn werking op het vaguscentrum in het verlengde merg. Het kinidine zou op hetzelfde punt aangrijpen. Wanneer de aconitinewerking zeer ver was voortgeschreden, dan kon kinidine de arhythmie niet meer doen ophouden. Zij konden eveneens de arhythmie, die ontstond tengevolge van herhaalde injecties van bariumchloride, die berust op directe inwerking op de hartspier, met kinidine opheffen. Hetzelfde was mogelijk bij arhythmie tengevolge van digitoxine en van veratrine. In enkele proeven werden kleine hoeveelheden alcohol en chloroform tusschen kamers en boezems geïnjectieerd teneinde door beschadiging van den bundel van His een hartblok te veroorzaken. Ook daar werd de ontstane arhythmie door kinidine tot verdwijnen gebracht. Bij een dier, dat in verschillende doses in totaal 100 mgr. kinidine had gekregen werd door electriche vagusprikkeling hartstilstand veroorzaakt. Zij achtten het daarom niet juist aan te nemen, dat kinidine de vagusuiteinden verlamt, maar namen veeleer aan, dat kinidine de remmende vaguswerking versterkt, welke invloed door atropine was op te heffen.

Ook Clerc en Deschamps^{53, 54}) experimenteerden met hondehart en situ. Na voorbehandeling van de honden met sulphas chinidini veroorzaakte intraveneuze injectie van nicotine geen hartstilstand meer en ook niet meer het initiale boezemfibrilleeren, wel echter de tachycardie van de tweede phase. Door strontium kon niet meer paroxysmale tachycardie worden opgewekt. De door ouabaïne veroorzaakte extrasystolen werden door kinidine onderdrukt, daarentegen werd het door ouabaïne opgewekte boezemfibrilleeren, wanneer het eenmaal was opgetreden, niet meer door kinidine opgeheven. Evenals kinine werkte het kinidine sterker op de vagus dan op de sympathicus. Intra- en extracardiaal werd de vagus zeer snel geremd. Kinidine bleek pharmacodynamisch iets sterker werkzaam te zijn dan kinine. Een dosis van 0.01 gr. kinidine p. Kg. onderdrukte het door nicotine opgewekte boezemfibrilleeren, terwijl daartoe van kinine de dubbele dosis was vereischt. Zij meenden, dat dit voor het grootste deel berustte op de betere oplosbaarheid van kinidine. Wat betreft den aard van de werkzaamheid vonden zij geen fundamenteel verschil tusschen kinine en kinidine. Een dosis van 1.5 cc. p. Kg. kinidine bracht het hart reeds onmiddellijk tot stilstand in diastole.

Clerc, Pezzi en Perrochaud⁵⁷) deelden in 1923 mede, dat kinidine in het algemeen dezelfde werking op het hart had als kinine. Het bleek hen echter, dat kinine altijd hartstilstand in diastole veroor-

zaakte terwijl de andere onderzochte kinaalkaloiden (kinidine, cinchonine en cinchonidine) echter kamerfibrilleeren opwekten. Zij konden nog niet verklaren, waarom hetzelfde medicament boezemfibrilleeren onderdrukte en toch kamerfibrilleeren kon veroorzaken.

*Puche*¹⁶³⁾ berichtte in hetzelfde jaar, dat sulphas chinidini op het ontzenuwde hondehart sterker werkte dan op het normale hart. De daling van den bloeddruk was sterker uitgesproken en langer durend, de bradycardie was constant en langer durend. Herhaalde doses leidden gemakkelijk tot den dood door hartstilstand.

*Boekelman*¹³⁾ publiceerde in 1923 een onderzoek van de werking van kinidine bij het geïsoleerde konijnehart dat doorstroomd werd met een oplossing van 0.01 pro mille hydrochloras chinidini. Zoowel bij normale prikkelgeleiding als bij totaal blok nam de frequentie van de boezems en van de kamers af evenals de contractiehoogte en wel was dit effect aan de kamers sterker dan aan de boezems. Meestal waren de contracties in het begin van de inwerking iets vergroot. De gevoeligheid voor faradische prikkeling werd sterk verminderd, terwijl de A-V-geleidingstijd werd verlengd. Bij de hier gebruikte dosis trad echter geen blok op. De kinidinerwerking bleek bij het uitwasschen slechts ten deele reversibel te zijn. Dit was ook het geval na verhooging van het Ca-gehalte der oplossing tot een concentratie die nog niet tot geleidingsstoornissen leidde. De kinidinerwerking ondervond aan het geïsoleerde hart geen invloed van atropinetoediening.

*Waddell en Cohen*¹⁹³⁾ bevestigden in hun mededeeling van 1924 de resultaten van *Santesson*. Zij gingen den invloed na van kinidine op de werking van zoowel geïsoleerde als in situ gelaten harten van schildpadden en kikkers. Het verschijnsel dat hun het meest opviel, was, dat alle eigenschappen van het myocard in den zin van een verlamming werden verlaagd, evenals de prikkelbaarheid en de latente periode voor elektrische prikkels. Zij achtten het fijnste kenmerk voor de werking wel de verlenging van de refractaire periode. Atropine bleek de kinidineïnvloed niet op te heffen. Epinephrine was na kinidine nog wel werkzaam. Het kinidine veroorzaakte geen blijvende beschadigingen van de hartspeer, daar de werking snel terugging door het verwijderen van de stof uit de doorstromingsvloeistof. Op gelijke wijze als het hart werden ook vagina, darm en oesophagus beïnvloed.

*Hirschfelder en Cervenka*⁹⁹⁾ deelden in 1925 hun onderzoek mede naar den invloed van kinidine op de prikkelgeleiding en de prikkelbaarheid bij harten van waterschildpadden. Bij suspensie van de beide boezems bleek, dat na injectie van kinidine veel sterkere elektrische prikkels noodig waren om extrasystolen op te wekken. Er waren geen stoornissen ontstaan in de voortgeleiding van spontane contracties of van snel op elkaar volgende extrasystolen van de rechter- naar de linkerboezem. Naar hun meening wees dit er op, dat kinidine de prikkelbaarheid sterker remt dan de prikkelgeleiding, zoodat de therapeutische werking bij het fibrilleeren ook meer zou berusten op onderdrukking der abnorme prikkelvorming dan op het veroorzaken van een blokkeering in de baan van de circuleerende contractiegolf.

*Mac.Keen en Cattell*⁵⁰⁾ bevestigden in 1926 de door andere onderzoekers beschreven resultaten. Alle functies der hartwerkzaamheid werden door kinidine en cinchonine verlaagd. In een verdunning

van 1 : 100.000 werden bij het geïsoleerde kikkerhart door deze rechts-draaiende verbindingen het slagvolume vergroot evenals de contractiliteit. In sterkere concentraties werden al deze functies van de hartspier verlaagd.

Mac. Keen ¹³⁸⁾ beschreef het antagonisme tusschen den invloed van kinidine en van digitalis op kikkerharten. Door voorbehandeling van de kikkerharten met kinidine 1 : 25.000—50.000 werd het optreden van de digitaliswerking vertraagd. Een volledige remming van alle hartfuncties bleek zelfs na toevoeging van nog meer kinidine, niet mogelijk te zijn.

In tegenstelling tot alle andere onderzoekers meende *Love* ¹³⁶⁾ te hebben kunnen aantoonen, dat kinidine en strophantine de refractaire periode verkortten. Hij verrichtte zijn onderzoek aan schildpadharten, waarvan hij met de apparatuur van *Drury* monophasische actiestroomen afleidde van de punt en de basis, terwijl de punt was gecauteriseerd.

Met betrekking tot deze vermeende ontdekking merkte *Wenckebach* ¹⁹²⁾ terecht op, dat de door *Love* gebruikte prikkels veel te sterk waren. De waargenomen verkorting van het refractaire stadium onder den invloed van kinidine en strophantine berust hier dus op een fout in de proefopstelling.

Reynolds en Blackberg ¹⁶⁴⁾ berichtten in 1927, dat kinidine in een dosis van 18—25 mgr. p. Kg. het minuutvolume van het hondehart vergrootte (kinine gaf hetzelfde effect bij 20 mgr. p. Kg.), terwijl de bloeddruk werd verhoogd en het O₂-gebruik onveranderd bleef. De hartfrequentie nam in hun proeven met kinidine toe (met kinine bleef deze onveranderd).

Haskell ⁹⁵⁾ publiceerde in 1928 een onderzoek naar den invloed van kinidine op de digitalisarhythmie bij hondeharten in situ, waarbij hij tevens de bloeddruk in de a. carotis vervolgde. De irregulariteit van den hartslag tengevolge van toxische digitalisdoses werd opgeheven door injectie van 10 mgr. p. Kg. kinidine. Werd de tonus van de n. vagus verminderd of opgeheven door injectie van heete petroleum craniaalwaarts in de carotis of door atropine, dan was de reguleerende werking van kinidine zeer verzwakt. Hij meende daarom, dat de kinidinerwerking hoofdzakelijk ging via de vagusuiteinden, hoewel zij zeker ook voor een klein gedeelte berustte op een invloed op de hartspier zelve.

Loeper, Mougeot, Degos en de Sèze ¹³⁵⁾ publiceerden in 1930 een onderzoek naar den invloed van verscheidene op het hart werkende medicamenten op het glycogeengehalte van de hartspier bij harten van slakken, caviae en konijnen. Het bleek o.a., dat na verlangzaming van de hartfrequentie door kinidine het glycogeengehalte van het myocard onveranderd was gebleven.

Wiggers ¹⁹⁹⁾ ging de absorptie na van medicamenten vanuit de rechterkamer. Hij werkte met geïsoleerde kattenharten vlg. *Langendorff*, waar de druk in de rechterkamer constant werd gehouden en waarbij hij verschillende stoffen, waaronder kinidine, rechtstreeks in de rechterkamer injecteerde. De werking van het kinidine was kwalitatief dezelfde als bij toevoer via de arteriae coronariae, doch zij was iets zwakker. Met zijn proeven meende hij de promptte werking te kunnen bewijzen van intracardiale injecties, ook bij een stilstaande bloedsomloop.

In hetzelfde jaar deelde *Okamoto* ¹⁵⁴⁾ mede, dat door acetylkinidine bij het geïsoleerde hart van *Rana esculenta* volgens *Straub*, alternans werd veroorzaakt. Het optreden hiervan werd begunstigd door verhooging van het kaliumgehalte van de doorstromingsvloeistof. De concentratie van het acetylkinidine bedroeg 1 : 1—3 miljoen, bij een KCl gehalte van 0.03—0.04 %. Bij een verlaging van het KCl-gehalte beneden 0.01 % verwekte het acetylkinidine geen alternans meer, maar zelfs in doses, die sterk verlamdend werkten op het hart, slechts geleidingsstoornissen. Door afkoeling van den sinus venosus werd een langzamere frequentie veroorzaakt, terwijl de alternans, die tijdens de vergiftiging met acetylkinidine was opgetreden, verdween. Bij injectie van 1 mgr. acetylkinidine in de dijlymphzak van een kikker kon na eenigen tijd duidelijk een „wormvormige kamerperistaltiek” worden waargenomen. Hier, evenals bij het geïsoleerde hart tijdens het optreden van alternans, kon door directe inspectie van het hart worden vastgesteld, dat er een alterneerende partieele kamerastolie bestond.

Met kinine en kinidine kon eveneens bij kaliumrijke Ringer, alternans worden opgewekt, bij kaliumarme Ringer was de inwerking der kinaderivaten op de prikkelvormende centra (sinusbradycardie) zoo overheerschend, dat het noch tot alternans noch tot geleidingsstoornissen kwam.

Over de werking van combinaties van kinidine en digitalis werd in 1932 bericht door *Gold, Modell en Price* ⁸⁶⁾ die bij niet-genarcotiseerde, met digitalis voorbehandelde honden de kinidinerwerking electrocardiographisch onderzochten. Bij den normalen hond werd eerst vastgesteld, dat kinidine ook in groote doses slechts leidde tot versnelling van het sinusrhythme en tenslotte tot chronische kramptoestanden. Digitaliseeren veroorzaakte ventriculaire tachycardie met gelijktijdig A-V-blok. In dat stadium konden zelfs kleine intraveneuze doses kinidine leiden tot kamerstilstand tot een duur van één minuut met gelijktijdig tonische verstikkingskrampen. Veroorzaakte de digitalisbehandeling alleen ventriculaire tachycardie zonder A-V-blok, dan werd het rhythme door kinidine genormaliseerd. Op grond hiervan waarschuwden zij voor kinidinebehandelingen bij tachycardie en gelijktijdig A-V-blok. Op een dergelijke wijze kon ook een digitalisboezemtachycardie door een, op zich zelf ongevaarlijke, kinidinedosis leiden tot een auriculaire hartstilstand. Vagotomie had op deze verschijnselen geen invloed. Zij concludeerden, dat het eventuele effect van kinidine in hooge mate afhankelijk was van de phase der digitalisvergiftiging.

Marsiglia ¹⁴²⁾ bestudeerde de locale werking op verschillende deelen van het hart van een aantal stoffen bij volgens *Engelmann* geprepareerde harten van *Bufo vulgaris*, met behulp van stukjes filtreerpapier die met de te onderzoeken oplossing waren bevochtigd. Kinidine in 1 % oplossing bleek, aan den sinus venosus toegediend, te leiden tot het ophouden van de sinusautomatie. Op de kamer- en boezemmusculatuur was het eigenlijk in haar experimenten zonder werking.

Anitschkow en Sakussov ¹⁾ deelden in 1933 het een en ander mede over de werking van combinaties van kinidine en sympatol op het hart. Bij gelijktijdige toediening van kinidine en sympatol, in de verhouding 10 : 1, meenden zij aan het geïsoleerde hart vlg. de methode van *Langendorff* en aan het hart-longen-praeparaat hierin een mengsel

te vinden, dat niet alleen kunstmatig en spontaan boezemfibrilleeren ophief of voorkwam, maar dat ook tegelijkertijd het prestatievermogen van het insufficiënte hart verhoogde. Ook bij het hart in situ ver-toonde dit mengsel een negatief bathmotrope werking tezamen met een positief inotrope en chronotrope werking. Daar het sympatol slechts weinig op de vaten werkte, was het niet in staat in dit mengsel de door het kinidine teweeggebrachte vaatverwijding te compenseeren, tengevolge waarvan de bloeddruk daalde.

*Kwit en Gold*¹²³⁾ berichtten in 1934 nader omtrent de werking van combinaties van kinidine en digitalis bij hondeharten. Hoewel onder den invloed van kinidine zoowel als van digitalis, onder omstandigheden, dezelfde verschijnselen langs verschillende wegen konden optreden, bleek bij combinatie van beide medicamenten geen versterking van deze invloeden, maar veeleer een antagonisme op te treden. Het gelukte hun, bij gedigitaliseerde honden, met kleine doses kinidine, die bij normale dieren geen invloed hadden, een tachycardie van de ventrikels op te wekken.

*Flaum*⁷³⁾ publiceerde in 1937 een onderzoek naar de hartswerking van kinidine bij konijnen, waarbij hij de bloeddruk in de a. carotis alsmede het electrocardiogram met naaldelectroden registreerde, terwijl hij gebruik maakte van een 15 % kinidineoplossing (in oplossing gebracht door toevoeging van antipyrine en ureum: „rhythmocor”). Injectie van 0.0075 gr. kinidine veroorzaakte slechts een geringe, voorbijgaande bloeddrukdaling en vaak een kleine toeneming der frequentie benevens geringe, eveneens voorbijgaande stoornissen in de prikkelgeleiding. Bij langzame infusie kon tot 0,15 gr. kinidine worden toegediend zonder dat stoornissen in het rythme of onderbreking der prikkelgeleiding optrad. Eerst bij ong. 0,30 gr. trad de dood in met sterke stoornissen in het rythme en van de prikkelgeleiding, gepaard gaande aan een sterke bloeddrukdaling. Bij het hart-longenpraeparaat van den hond veroorzaakte 0,015 gr. kinidine geenerlei beschadiging van de hartspier, terwijl hogere doses leidden tot stijging van den druk in de boezems en verkleining van het minuutvolume.

Bij konijnen toonde hij aan, dat de door aconitine (0.2 mgr. per infusie) veroorzaakte extrasystolen geregeld door kinidine konden worden opgeheven evenals de extrasystolie, die met strophantine werd opgewekt (0.0075 gr. kinidine), terwijl het optreden hiervan door voorbehandeling met kinidine werd voorkomen. De dosis letalis minima van strophantine werd door voorbehandeling met kinidine belangrijk verhoogd (0.31—0.46 mgr. p. Kg. in plaats van 0.12—0.18 mgr. p. Kg.).

*Moisset de Espanés*¹⁴⁹⁾ ging de invloed na van kinidine en fagarine I op de chronaxie van de ventrikels van schildpadharten (*Bufo arenarum*). Intraveneuze injectie van 1 cc. kinidine (of van 0.5 cc. fagarine I) van een oplossing 1 : 100 vergrootte de chronaxie van de kamermusculatuur. Twee uur na de injectie van fagarine was de prikkelbaarheid van de kamer ongeveer normaal geworden, terwijl bij het kinidine na twee uur nog een duidelijke werking kon worden vastgesteld. In 1938 deelde hij mede¹⁵⁰⁾, dat fagarine I en kinidine zich, wat hun pharmacologische werking aanging, overeenkomstig gedroegen. Beide verminderden zij de prikkelbaarheid van de hartspier en remden de kamercontracties tot stilstand toe. Beide werkten zij voorbehoedend en opheffend op het boezemfibrilleeren.

Wakasugi ^{194, 195}) deelde mede, dat vergiftigingsverschijnselen tengevolge van digitaliswerking op het geïsoleerde kikker- en konijnshart wèl door kinine, maar niet door kinidine en cinchonine werden opgeheven.

Schiller ¹⁷¹) ging de snelheid van vergiftiging na bij geïsoleerde herten van *Rana temporaria*, van combinaties van kinidine met verschillende digitalisachtige glucosiden. Kinidine 1 : 10.000 deed geleidingsstoornissen optreden, leidde tenslotte tot stilstand in diastole en bleek niet uitwaschbaar te zijn. Er bleek een antagonistische werking te bestaan van kinidine en de andere onderzochte glucosiden, terwijl de gecombineerde vergiftiging zich langzamer ontwikkelde. Het verloop der gecombineerde vergiftiging hing af van de opeenvolging van extra toegediende doses van het vergift. Kinidine, toegediend na het andere glucoside, versnelde de werking van g-strophantine, folinerine en convallan, en in mindere mate die van adovern en van scillaren. Tegelijkertijd gegeven, verkortte kinidine de tijd van werking van g-strophantine en adovern, terwijl de werking van scillaren, folinerine en convallan werd verlengd. Gelijktijdige vergiftiging van het hart met kinidine in de toxische concentratie van 1 : 10.000 en een der andere glucosiden veroorzaakte eenerzijds verschijnselen, die karakteristiek zijn voor de genoemde praeparaten, voornamelijk stijging van de hefhoogte, anderzijds typische kinidinewerking, voornamelijk geleidingsstoornissen en hartstilstand in diastole. Welke werking overheerschte hing af van de dosis, van de opeenvolging der injecties en van de soort van het gebruikte glucoside.

De Boer en Brouwer ⁴³) en later *Brouwer* ⁴⁸) deelden mede, dat de gemiddelde verlenging van de refractaire periode bij het kikkerhart met chinidinum purissimum 77½ % en met hydrochinidinum 188⅔ % bedroeg. De frequentievermindering was met chinidinum purissimum 42,6 % en met hydrochinidinum 52,9 %. De prikkelbaarheid van de hartspeer verminderde sterk in het verloop van de vergiftiging van het hart met kinidine en met hydrokinidine, terwijl deze met hydrokinine veel minder sterk was, en kinine in het geheel geen verandering van de prikkelbaarheid van het myocard opleverde.

Wanneer wij de behandelde publicaties kort samenvatten kan men zeggen, dat kinidine in het experiment een gelijke werking op het hart vertoont als kinine. Na in zeer kleine dosis prikkelend te hebben gewerkt, veroorzaakt het een vermindering van alle functies van de hartspeer. De verlenging van de refractaire periode en de vermindering der prikkelbaarheid blijkt sterker te zijn dan bij kinine. Ook hier is de centrale of periphere vaguswerking nog niet geheel duidelijk geworden, evenmin als de eventuele antagonistische werking tegenover digitalis en digitalisachtige glucosiden. Wel blijkt duidelijk de reguleerende werking van kinidine op de door andere pharmaca veroorzaakte arhythmieën. De verklaring van dit laatste verschijnsel valt samen met die van de anti-fibrillerende werking die in § 4 nader wordt besproken.

§ 3. De invloed van kinaderivaten op het electrocardiogram.

De wetenschappelijke belangstelling voor de mate, waarin het electrocardiogram veranderingen vertoont onder den invloed van kinaderivaten schijnt eerst op te komen na de mededeelingen van *Frey*

over het therapeutisch gebruik van kinidine bij het boezemfibrilleeren. Dit is ook begrijpelijk, wanneer men bedenkt hoe groot de beteekenis is van het electrocardiogram voor de nauwkeurige diagnose van het boezemfibrilleeren en het ligt voor de hand, dat men gaarne een inzicht wilde verkrijgen in de veranderingen, die hierin onder den invloed van de ingestelde therapie optreden, terwijl het dan voor een goed begrip van deze verschijnselen noodig was, dat men de werking van de kinaderivaten op het electrogram van het normale hart van proefdieren en van den mensch tot in bijzonderheden kende en wist te verklaren.

*Schott*¹⁷²⁾ publiceerde in 1920 een experimenteel onderzoek naar de veranderingen van het electrocardiogram met indirecte afleiding bij caviae, waarbij hij 0.75 gr. sulphas chinidini in 15 cc. water in de maag spoot. Het bleek nu, dat de P-top stomper en breeder werd, vaak zelfs gespleten. De S-uitslag, die normaliter bij caviae nauwelijks was te herkennen, werd duidelijker, soms zelfs grooter dan de R-uitslag. De T-top werd soms in den beginne kleiner, maar werd daarna steeds sterk vergroot. Het P-R-interval werd verlengd en er trad op den duur uitval van kamersystolen op (tot 5 P-toppen op 1 R-uitslag). Hij bracht de vergroting van de T-top in verband met de door *Hofmann* waargenomen „wormvormige contracties”. De verlenging van het P-R-interval verklaarde hij door het te interpreteren als een kenteken van een bemoeilijkte prikkelgeleiding of van verminderde prikkelbaarheid. Voor het aannemen van een bemoeilijking der prikkelgeleiding pleitte z.i., dat hij na kinidinevergiftiging nooit kamerautomatie zag optreden (hij was met *Hering* de meening toegedaan dat het prikkelgeleidingssysteem tevens de oorsprong is van de prikkelvorming). Hij verklaarde, dat hij uit deze experimenteele gegevens de therapeutische werking van kinidine bij pulsus irregularis perpetue voorloopig niet afdoende kon ophelderen.

*Lewis, Drury, Ilescu en Wedd*¹³²⁾ namen electrocardiogrammen op bij honden, wie 0.25 gr. sulphas chinidini, in doses verdeeld, werd geïnjecteerd, bij een lichaamsgewicht van 10 Kg. De refractaire periode werd verlengd en er trad een verlangzaming van de prikkelgeleiding op, de prikkelbaarheid van de hartspier werd verlaagd en het ritme werd eveneens verlangzaam. Er ontstond een verlenging van den A-V-tijd. Het Q-R-S-complex van het cardiogram werd verbreed, hetgeen zij opvatten als een uiting van de verlenging der intraventriculaire prikkelgeleidingstijd. De T-top werd regelmatig vergroot. Naar hun meening wezen al deze waargenomen verschijnselen er op, dat er een directe werking van het kinidine op de hartspier bestond.

*Cohn en Levy*⁶⁰⁾ gingen eveneens de veranderingen na, die door inwerking van sulphas chinidini bij het electrocardiogram van honden ontstonden. De hartfrequentie werd door kinidine onregelmatig beïnvloed. De P-R-intervallen werden echter regelmatig verlengd, terwijl zij constateerden, dat de T-top kleiner en vaak zelfs negatief werd.

*Puche*¹⁶³⁾ schreef in 1923 over zijn onderzoek van den invloed van kinidine op gedenerveerde hondeharten, dat het electrocardiogram bij kleine doses als volgt veranderde: verkleining van de R-uitslag, vergroting van de P-, S- en T-toppen. Bij groote doses daarentegen

werden de P-, R- en T-uitslagen kleiner, de S werd sterk uitgesproken, terwijl het P-R-interval werd verlengd.

Pardee ^{157a)} deelde in 1928 in zijn boek over de klinische aspecten van het electrocardiogram mede, dat kinidine evenals morphine de vorm van de P-top verandert, terwijl de T-top soms negatief wordt. Het Q-R-S-complex wordt verbreed, terwijl de T-top in het algemeen sterk wordt vergroot.

Hughes ¹⁰⁵⁾ berichtte in 1931 over den invloed van intraveneuze injecties van kinine op het electrocardiogram van den mensch. Bij 12 ernstige gevallen van malaria werd 6—10 grain (— 0.4 — 0.65 gr.) kinine ingespoten. In het electrocardiogram bleek, dat de T-toppen kleiner werden en zelfs negatief. De R-uitslag werd vlakker terwijl P- en S. daarentegen hooger werden. Hij kon soms tachycardieën opmerken en ook een verkorting van het P-R-interval. Deze verschijnselen interpreteerde hij als teekenen van een ernstige beschadiging van de hartspeer door het kinine bij deze doses, die herhaaldelijk collaps veroorzaakte.

In 1932 publiceerden *Gold* en *Modell* ⁸⁵⁾ hun onderzoek naar de hartswerking van kinidine bij normale, niet genarcotiseerde honden, waarvan 8 niet voorbehandelde en 5 gevagotomeerde. Het electrocardiogram werd opgenomen in afleiding II. Er werd een 1 % oplossing van sulphas chinidini ingespoten, 2—10 mgr. p. dosis, in totaal 21—40 mgr. per dier. Er bleek geen verschil te bestaan tusschen de werking bij het normale dier en dat, waarbij vagotomie was verricht. Bij alle doses ontstond geen verlangzaming doch versnelling van de frequentie der sinusprikkels. Een verlenging der A-V-geleiding werd nooit, doch een verkorting van het P-R-interval werd veelvuldig gezien. Het Q-R-S-complex werd vergroot, hetgeen zij eveneens opvatten als een teeken van verlangzaamde intraventriculaire prikkelgeleiding. Deze verbrediging van het Q-R-S-complex werd soms ook na therapeutisch groote, maar meestal eerst na toxische doses gezien. Regelmatig werden negatieve T-toppen positief, positieve T-toppen werden vergroot, hetgeen veelal het eenige resultaat van de experimenten was. Deze veranderingen in het electrocardiogram traden reeds enkele minuten na de injectie op, om meestal na ongeveer 15 min. weer te verdwijnen.

Brouwer ⁴⁸⁾ besprak in zijn dissertatie van 1940 den invloed van enkele kinaderivaten op het electrogram van het kikkerhart, waarbij hij bijzondere aandacht wijdde aan de breedte van de R-uitslag, die immers een maat is voor de snelheid van de prikkelgeleiding. De breedte van de R-uitslag nam onder den invloed van hydrokinidine en van kinidine meer toe dan onder die van kinine en hydrokinine. Het hydrokinine had hierop wel een iets sterkere invloed dan het kinine. Hydrokinidine vertraagde de prikkelgeleiding meer dan het kinidine, maar in latere stadia van de vergiftiging bleek, dat onder den invloed van kinidine de prikkelgeleiding meer werd verlangzaamd.

De resultaten der besproken onderzoeken samenvattend moet men concluderen, dat onder den invloed van de kinaderivaten de volgende veranderingen in het electrocardiogram optreden: de P-top wordt verbreed, het P-R-interval wordt verlengd, terwijl het gedrag van de T-top wisselend schijnt te zijn. Het Q-R-S-complex en in het bijzonder de R-uitslag worden verbreed, welke verbrediging na hydrokinidine en kinidine sterker is dan na kinine.

§ 4. Kinaderivaten en boezemfibrilleeren.

Nadat de klinische waarneming was gepubliceerd, dat de kinaderivaten een therapeutischen invloed op het boezemfibrilleeren hebben, heeft een groot aantal onderzoekers in de daarop volgende jaren getracht, door deze hartaandoening experimenteel op te wekken en den invloed van kinaderivaten hierop na te gaan, tot een beter inzicht te komen aangaande het wezen van dezen invloed, daarbij steunende op onderzoekingen betreffende de werking 'dezer stoffen op het normale hart in het experiment.

Hecht en *Rothberger* ⁹⁶⁾ deelden in 1919 mede, dat intraveneuze injectie van een dosis kinine, die overeenkwam met de bij den mensch therapeutisch gebruikte (1 gr.) bij het experimenteele boezemfibrilleeren van honde- en kattenharten niet direct leidde tot het opheffen hiervan, de bewegingen werden alleen langzamer, het fibrilleeren leverde duidelijk grovere uitslagen op, maar het bleef bestaan. Eerst bij grootere doses werd het onderdrukt, ondanks voortdurende faradisatie werd de normale hartswerking dan hersteld. Als kinidine werd geïnjecteerd moesten steeds sterkere stroomen worden gebruikt om nog boezemfladderden of boezemfibrilleeren te kunnen opwekken. Zij schreven deze kininewerking toe aan vermindering der prikkelbaarheid van het hartspierweefsel.

Hofmann ¹⁰³⁾ berichtte in 1920, dat bij overlevende honde- en kattenharten volgens *Langendorff*, de prikkeldrempel voor het opwekken van extrasystolen en ook van fibrilleeren steeg onder den invloed van kinidine, zoodat het ten slotte ook met de sterkste prikkels niet meer mogelijk was fibrilleeren te veroorzaken. Door het kinidine uit te wasschen daalde de prikkeldrempel dan weer. Hij nam aan, dat de electrische prikkels die fibrilleeren in het experiment opwekken, chemische veranderingen in het hartspierweefsel veroorzaakten, die dan op hun beurt het fibrilleeren zouden opleveren. Het kinidine zou de prikkelbaarheid van het hartspierweefsel verlagen, waardoor de ontstaande chemische veranderingen niet meer in staat zouden zijn het fibrilleeren op te wekken.

Cohn en *Levy* ^{58, 59)} konden zich in 1921 en 1922 na hun experimenteel onderzoek met honden, geheel bij *Hofmann* aansluiten. Zij meenden echter, dat de therapeutische werking van kinidine bij boezemfibrilleeren het gevolg was van de verlenging der refractaire periode.

Arrillaga, *Guglielmetti* en *Waldorp* ³⁾ berichtten in 1921, dat zij bij honde- en kikkerharten na intraveneuze injectie van kinidine hadden gezien, dat na eenigen tijd een volkomen onprikkelbaarheid van het hart ontstond voor faradische prikkels, het was onmogelijk om boezemfibrilleeren op te wekken. Zij schreven de therapeutische werking van kinidine bij boezemfibrilleeren toe aan de vermindering van de prikkelbaarheid en aan de verlenging der refractaire phase. In 1922 publiceerden zij ⁴⁾ een onderzoek van de werking van kinine en kinidine bij experimenteel boezemfibrilleeren, dat zij opwekten door faradisatie bij gesuspenderde hondharten in situ. Met kinidine was na intraveneuze injectie van 0.01 gr. p. Kg. reeds de dubbele klofstand noodig om fibrilleeren te kunnen veroorzaken, na 0.02 gr. was het fibrilleeren niet meer op te wekken. Van kinine was minstens 0.02—0.03 gr. p. Kg. noodig om het optreden van fibrilleeren te

bemoeilijken, maar zelfs met 0.06 gr. p. Kg. kon het niet geheel worden opgeheven.

Pezzi en Clerc ¹⁶⁰⁾ deelden mede, dat de prikkelbaarheid van de hartspier onder den invloed van kinine sterk verminderde. In een geval van spontaan boezemfibrilleeren bij een der door hen gebruikte hondharten werd dit door 6 cc. 10 % oplossing van hydrochloras chinini plotseling omgezet in regelmatig fladderen, waarbij de kamer in gehalveerd rythme klopte; na korten tijd pulseerden ook de boezems gehalveerd. Zelfs zeer sterke faradische prikkels konden bij het door kinine beïnvloede hart niet meer nafibrilleeren opwekken. Zij verklaarden de kininewerking bij boezemfibrilleeren door de verlenging der refractaire phase en ten deele door de verlenging der prikkelgeleidingstijd.

Lewis, Drury, Iliescu en Wedd ¹³²⁾ hadden onder den invloed van sulphas chinidini bij hondharten een verlenging der refractaire periode benevens verlangzaming der prikkelgeleiding gevonden. Zij verklaarden, dat deze beide werkingen een tegengestelde invloed hadden op het boezemfibrilleeren. Indien de verlenging der refractaire periode overwoog dan zou het komen tot een plotselinge overgang van het fibrilleeren in het normale rythme. Dat deze werking klinisch niet constant is, zou berusten op de beïnvloeding van de prikkelgeleiding, waardoor er alleen een verlangzaming van het rythme van het fibrilleeren zou optreden, zooals zij dit klinisch constant konden waarnemen. Deze verlangzaming kon in het experiment meer dan 100 % bedragen.

Boden en Neukirch ⁴⁵⁾ verrichtten een onderzoek naar de werking van kinidine op het boezemfibrilleeren met konijneharten, geïsoleerd volgens *Langendorff*. Het bleek dat de prikkelbaarheid in zoo groote mate werd verminderd, dat het fibrilleeren niet meer kon worden opgewekt. Bestaand fibrilleeren kon door kinidine worden opgeheven.

In 1922 verscheen een publicatie van *de Boer* ^{34, 35)} over de werking van hydrochloras chinini op het kikkerhart, terwijl hij tevens in 1923 ³⁶⁾ een verklaring gaf van de therapeutische werking van het kinidine bij het boezemfibrilleeren in verband met zijn opvattingen over het wezen van het fibrilleeren, daarbij steunende op de door hem geleverde experimentele gegevens, welke inzichten reeds eerder in deze studie werden besproken.

Bij het fibrilleeren circuleert de contractiegolf hortend en stotend in één richting door de betreffende hartafdeeling en kan, wanneer hij weer bij het punt van uitgang is aangekomen, opnieuw gaan circuleeren, omdat daar dan het refractaire stadium weer is geëindigd. Door medicamenten, die het refractaire stadium verlengen, kunnen we als het ware een dam tegen de circuleerende contractiegolf opwerpen. Elk spiergebied in de fibrilleerende hartafdeeling blijft dan langeren tijd refractair, zoodat de refractaire ring blijft gesloten, waardoor het circuleeren van de contractiegolf vanzelf doodloopt en het normale slagtempo weer kan optreden. Bij nader inzien blijkt het echter, dat deze therapie paradoxaal is, immers uit experimenten van *de Boer* was gebleken dat, indien men fibrilleeren bij het kikkerhart wil opwekken door één inductieslag onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode, de onmisbare voorwaarde daartoe is, dat de metabole toestand eveneens slechter wordt, waarvan de verlenging van de refractaire periode in het experiment een uiting is. *De Boer* noemde deze eigen-

aardigheid, dat dit medicament een aandoening geneest, terwijl het de voorwaarden waaronder de ziekelijke toestand ontstaat verergert, dan ook met recht een „therapeutisch paradoxon”. Bij de verklaring hiervan greep hij weer terug op hetgeen hij in het experiment had waargenomen. Bij een ontbloed kikkerhart kon hij slechts gedurende een bepaalden tijd door één inductieslag fibrilleeren veroorzaken: de metabole toestand van het hartspierweefsel moest slechts tot een zekeren graad verslechterd zijn. Werd deze laatste na eenigen tijd nóg slechter, dan gelukte het niet meer het fibrilleeren op te wekken. Welnu, op dezelfde wijze werkt het kinidine: de verslechterde metabole toestand, die tot het optreden van het boezemfibrilleeren aanleiding had gegeven, wordt door het medicament nóg slechter gemaakt waardoor het fibrilleeren ophoudt, doordat de refractaire ring wordt gesloten. De klinische toepassing van het medicament heeft geleerd, dat slechts ongeveer de helft der behandelde patiënten met boezemfibrilleeren door de toediening van kinidine wordt genezen. Men zou kunnen aannemen, dat in de gevallen, waar het fibrilleeren niet wordt stopgezet door kinidine, dit veroorzaakt wordt door de verlangzaming der prikkelgeleiding (*Lewis c.s.*), waardoor de duur van elke rondgang van de contractiegolf zou toenemen. Het is echter niet zoo, dat de contractiegolf bij elke omloop dezelfde weg aflegt: de contractiegolf circuleert telkens weer op een andere wijze, telkens blijven andere spiergebieden inactief. Bij toediening van kinidine blijft bij elke circulatie een veel grooter gebied refractair, de door de contractiegolf afgelegde weg wordt dus steeds kleiner, waardoor het circuleeren wordt afgedamd. Bij patiënten met boezemfibrilleeren, die niet genezen met kinidine, moeten wij aannemen, dat de metabole toestand van de hartspier zoo verslechterd is, dat het circuleeren der contractiegolf wel een oogenblik wordt geremd, maar dat het herstel van de boezemspier gedurende de postundulatoire pauze niet zoo ver gaat, dat het normale rythme weer kan optreden en dat de metabole toestand zoo slecht blijft, dat het fibrilleeren onmiddellijk weer begint, doordat de eerste sinusimpuls na de postundulatoire pauze de boezems bereikt onmiddellijk na het eindigen van de refractaire phase.

*Mann*¹⁴⁰⁾ maakte in 1922 een geheel andere hypothese openbaar ter verklaring van het herstel van het normale rythme bij de kinidine-behandeling van boezemfibrilleeren. Hij was van meening, dat bij de andere verklaringen te weinig acht werd geslagen op den toestand van den sinusknoop en van andere deelen van de boezem. Hij merkte op, dat de omslag in het normale rythme zeer plotseling optreedt, wanneer de frequentie van het fibrilleeren was gedaald tot ongeveer het dubbele van de sinusfrequentie. Daar nu door kinidine niet alleen de refractaire periode wordt verlengd, maar ook de prikkelgeleiding verlangzaamd, veelal zeer sterk zelfs, moet z.i. de reguleerende werking op dit laatste berusten. Wanneer door kinidine de geleiding sterk is verlangzaamd en wanneer dan ook maar één contractiegolf den sinus niet bereikt, dan kan deze zijn eerstvolgende impuls uitzenden en waar deze ook op de circuleerende contractiegolf stuit, deze uitblussen, waardoor het normale rythme kan worden hervat. Een dergelijke uitblussende prikkel kan niet alleen van den sinus maar ook van andere deelen van de boezem uitgaan, wanneer deze extrasystolen

veroorzaken.

Clerc en Deschamps ⁵⁴⁾ deelden in 1922 mede, dat het door nicotine veroorzaakte boezemfibrilleeren eveneens door kinidine werd onderdrukt, evenals de door strontium verwekte paroxysmale tachycardie. Het boezemfibrilleeren tengevolge van ouabaïne kon niet met kinidine worden opgeheven. Kinidine bleek sterker werkzaam te zijn dan kinine. Een dosis van 0.01 gr. sulphas chinidini p. Kg. onderdrukte het nicotine-boezemfibrilleeren, terwijl van kinine hiertoe de dubbele dosis was vereischt. Dit zou berusten op de betere oplosbaarheid van kinidine.

Cohn en Levy ^{59, 60)} verklaarden de onzekerheid der therapeutische werking van kinidine uit de resultaten van hun experimenten met hondeharten. De werking op de refractaire phase bleek zeer variabel te zijn, de frequentie werd onregelmatig beïnvloed, terwijl de drempelwaarde der faradische stroomsterkte voor boezemfibrilleeren in de eene helft der gevallen niet, en in de andere helft matig werd verhoogd.

Boekelman ¹³⁾ publiceerde in 1923 een onderzoek naar de kinidine-werking bij boezemfibrilleeren van geïsoleerde konijneharten, dat hij opwekte door voortdurende faradisatie. Onder den invloed van kinidine werden nog, voordat het boezemfibrilleeren ophield, de kamercontracties regelmatiger en kleiner. Bij zwakke stroom, die bij een normaal hart blijvend fibrilleeren veroorzaakte, hield onder den invloed van kinidine het boezemfibrilleeren op en werd vervangen door regelmatige boezemcontracties.

Lawrence, Friedlander en Jackson ¹²⁸⁾ berichtten van dergelijke resultaten bij hondeharten.

Hirschfelder en Cervenka ⁹⁹⁾ die in 1925 een onderzoek publiceerden naar de werking van kinidine bij harten van waterschildpadden, vonden bij suspensie van beide boezems, dat na injectie van kinidine veel sterkere electrische prikkels noodig waren om extrasystolen op te wekken, terwijl tegelijkertijd geen fundamenteele stoornissen in de voortgeleiding van normale contracties en van extrasystolen van de rechter- naar de linkerboezem konden worden gevonden. Zij meenden hieruit te kunnen afleiden, dat kinidine de prikkelbaarheid sterker remt dan de prikkelgeleiding en zij achtten het waarschijnlijk, dat de therapeutische werking van kinidine bij boezemfibrilleeren meer berust op onderdrukking der abnorme prikkelvorming dan op het veroorzaken van een blokkeering in de baan van de circuleerende contractiegolf.

Bardier en Silimunkes ⁷⁾ deelden in 1926 mede, dat 0.02—0.03 gr. kinine p. Kg. de drempelwaarde van de faradische stroomsterkte, die boezemfibrilleeren veroorzaakte, zeer verhoogde. Doses van 0.06 gr. p. Kg. maakten het opwekken van experimenteel boezemfibrilleeren onmogelijk.

Gruber en Robinson ⁹⁰⁾ deelden in 1929 na een onderzoek met geïsoleerde schildpad-, katte- en konijneharten mede, dat de helft van de door papaverine of morphine tot fibrilleeren gebrachte harten door kinidine tijdelijk tot de normale werking werden teruggebracht.

Okamoto ¹⁵⁵⁾ publiceerde in 1930 de resultaten van zijn onderzoek naar de werking van kinine, kinidine en de acetylverbindingen hiervan bij het experimenteel boezemfibrilleeren. Bij het geïsoleerde kikkerhart volgens *Straub* werkten deze stoffen verhoogend op de drempelwaarde

van de prikkelsterkte, noodig om kamerfibrilleeren op te wekken. Ten slotte was zelfs met de sterkste faradische prikkel het fibrilleeren niet meer op te wekken. Hierbij werkte acetylkinidine sterker dan kinidine, terwijl kinidine veel beter antifibrilleerend werkte dan kinine, acetylkinine was nog minder werkzaam. Werd bij voortdurende, faradische prikkeling een oplossing van acetylkinidine (1 : 200.000) via de canule door het hart geleid, dan nam de frequentie van het fibrilleeren langzaam af om ten slotte over te gaan in het normale rythme. Dezelfde dosis kinidine had hierop geen invloed, hiervan moest minstens de concentratie 1 : 15.000 gegeven worden. Het acetylkinidine werkte dus 10 maal sterker. De remmende werking van acetylkinidine op het experimenteele kamerfibrilleeren werd door kalium in hooge mate versterkt. De prikkelbaarheid van de hartspier, blijkend uit de drempelwaarde der sterkte van de electriche prikkels, die in staat waren extrasystolen op te wekken, werd door acetylkinidine sterker verlaagd dan door kinidine.

Bij konijnen werkte het acetylkinidine het sterkste op het experimenteele boezemfibrilleeren, daarop volgden in sterkte kinidine, kinine en acetylkinine. Het voortdurende boezemfibrilleeren werd door intraveneuze injectie van 0.5 cc. 1 % oplossing van acetylkinidine of van kinidine onmiddellijk opgeheven en vervangen door het normale rythme. Het optreden van kamerfibrilleeren door faradische prikkeling kon door acetylkinidine worden verhinderd. Bij bestaand kamerfibrilleeren kon geen invloed worden geconstateerd van de door hem onderzochte pharmaca.

*Meyboom*¹⁴⁵⁾ berichtte in 1931, dat bij het geïsoleerde kikkerhart de drempelwaarde voor het optreden van fibrilleeren bij faradische prikkeling door kinidine werd verhoogd evenals door gravitol.

*Levine*¹³⁰⁾ deelde in 1932 mede, dat bij directe faradische prikkeling van het blootgelegde kattenhart, na injectie van 5—10 mgr. kinidine de grenswaarde voor het optreden van fibrilleeren steeg van gemiddeld 0.2 Amp. tot 0.6 Amp., welke werking meerdere uren aanhield. Na de uitscheiding van het alkaloid werden de beginwaarden weer bereikt.

*Holtkamp*¹⁰⁴⁾ trok uit zijn experimenten betreffende de antifibrilleerende werking van verschillende kinaderivaten bij kattenharten de conclusie, dat de hydroverbindingen een betere antifibrilleerende invloed hadden. Kinidine zou beter werken dan kinine, doordat het verontreinigd was met maximaal 20 % hydrokinidine.

Tezelfdertijd (1936) beschreef *Sanches*¹⁶⁷⁾ eveneens, dat chinidinum purissimum geen invloed had op het experimenteele boezemfibrilleeren, welke meening in 1937 door *van Dongen* en *Sanches*⁶⁴⁾ nog nader werd bevestigd.

De Boer en *Brouwer*⁴³⁾ konden zich met deze opvattingen van *Holtkamp*, en evenmin met die van *van Dongen* en *Sanches* vereenigen, na nogmaals een onderzoek te hebben ingesteld naar de antifibrilleerende werking van chinidinum purissimum, waarvan de resultaten de mededeelingen van *Sanches*, *van Dongen* en van *Holtkamp* geheel weerlegden. *Siemelink*¹⁷⁷⁾ sloot zich, wat betreft de antifibrilleerende werking van kinine, kinidine en de hydroverbindingen daarvan geheel bij de meening van *de Boer* en *Brouwer* aan.

Bijsma en *van Dongen*¹²⁾ berichtten nog in 1939, dat zij hadden

gevonden, dat niet ieder soort kinidine het experimenteele boezemfibrilleeren ophief. De werkzaamheid kon echter niet worden toegeschreven aan het gehalte aan hydrokinidine. Zij namen een hypothetisch, nog onbekend, sterk antifibrilleerend werkend alkaloïde aan, waarvoor, naar hun meening, de grootere vergiftigheid van werkzaam kinidine van bepaalden oorsprong zou pleiten.

Zij kwamen hiermede dus terug van de door *van Dongen* en *Sanches* in 1937 geuite meening, maar meenden nu evenwel een zeer onwaarschijnlijke hypothese ter verklaring van de door hen waargenomen verschijnselen te moeten aannemen, die tot nu toe door niemand is bevestigd. De reeds besproken onderzoekingen van *de Boer*, *Brouwer* en *Siemelink* hebben echter duidelijk aangetoond dat kinidine zeer zeker een antifibrilleerende werking heeft. Het aannemen van een nog onbekend alkaloïde is geheel overbodig en het gerezen misverstand moet wel op dezelfde oorzaken berusten als het na het onderzoek van *Love* ontstane.

De besproken literatuur samenvattend komt men tot de volgende conclusies: de kinaderivaten werken sterk antifibrilleerend in het experiment, zoowel wanneer het opgewekt wordt door faradische prikkeling als door de werking van verschillende pharmaca. Hiermede gaat gepaard: een sterke vermindering van de prikkelbaarheid van het hartspierweefsel en een verlangzaming van de prikkelgeleiding. De volgorde van de sterkte der antifibrilleerende werking kan aldus worden aangeduid: acetylkinidine, hydrokinidine, kinidine, hydrokinine, kinine en acetylkinine.

De antifibrilleerende werking berust voornamelijk op de verlenging van de refractaire periode, hetgeen door *de Boer* en ook door andere onderzoekers op overtuigende wijze werd aangetoond.

B. EIGEN ONDERZOEKINGEN.

Inleiding.

De hierna te vermelden experimenten hadden ten doel, de vergiftigingsbeelden bij het kikkerhart te bestudeeren, die optraden onder den invloed van resp. hydrokinidine, hydrokinine, acetylkinidine en acetylkinine, waarbij in het bijzonder aandacht werd geschonken aan de veranderingen in de hartfrequentie en in de grootte van het refractairstadium van de kamerspier.

In de literatuur betreffende de werking van kinaderivaten op het hart, is slechts weinig omtrent de genoemde verbindingen te vinden. De hydroverbindingen van kinidine en kinine werden tot nu toe vrijwel uitsluitend onderzocht in verband met hun werking op de malaria-parasieten en met hun invloed op het boezemfibrilleeren. Een drietal publicaties gaf mij echter aanleiding tot de door mij verrichte experimenten. *De Boer en Brouwer* ⁴³⁾ en later *Brouwer* ⁴⁸⁾ berichtten over hun onderzoek van de werking van kinine, hydrokinine en hydrokinidine op de hartfrequentie en op den duur van de refractaire periode van de kamerspier bij het kikkerhart, alsmede van den invloed dezer stoffen op het experimenteele boezemfibrilleeren bij het kattenhart. Omtrent dit laatste werden ook door *Siemelink* ¹⁷⁷⁾ onderzoekingen verricht. Het kwam mij gewenscht voor nogmaals een aantal experimenten te verrichten met de hydroverbindingen van kinidine en kinine met dezelfde methodiek als die welke *Brouwer* gebruikte voor zijn bepalingen van de verlenging der refractaire periode bij het kikkerhart in situ, teneinde de door hem beschreven resultaten te kunnen vergelijken met de door mij bereikte.

Bovendien had *Okamoto* ¹⁵⁴⁾ in 1930 de werking beschreven van de acetylverbindingen van kinine en kinidine bij geïsoleerde kikkerharten, die hij doorstroomde met de vloeistof van *Ringer*, waarvan hij het K- of het Ca-gehalte verminderde of vermeerde. Het bleek hem daarbij, dat verhooging van het K-gehalte van de doorstroomingsvloeistof het optreden van kameralternans, onder den invloed van de genoemde pharmaca, in hooge mate bevorderde. Bij directe inspectie van harten van kikvorschen, waarbij hij 1 mgr. acetylkinidine in de dijlymphzak injecteerde, bleek hem, dat een duidelijke kamerperistaltiek optrad, waarbij de contractiegolf zich „wormvormig” voortplantte, terwijl er een partieele kamerasystolie bestond. Ik achtte het nuttig, ook deze proefuitkomsten te controleeren aan de hand van een onderzoek met gesuspenderde kikkerharten in situ, die vergiftigd werden met dezelfde pharmaca en waarvan de resultaten hieronder worden beschreven.

Methodiek.

Door den steek van *Goltz* werden bij een *Rana esculenta*, bij voorkeur van middelmatige grootte, de hersenen van het ruggemerg gescheiden, waarna het ruggemerg werd verwoest. Het exemplaar werd dan gewogen en vervolgens in rugligging op een kikkerplank bevestigd. Door verwijdering van borsthuid, borstbeen en sleutelbeen-

deren werd het hart blootgelegd, waarna het pericard aan de ventrale zijde voorzichtig werd opengeknipt. Doordat het frenulum cordis intact werd gelaten, was afzonderlijke registratie van de contracties van de boezems en van de kamer mogelijk door middel van de methode der dubbele suspensie.

De curven van de kamer en van de boezems werden onder elkander geregistreerd op een beroet papier zonder einde, dat met een constante snelheid werd voortbewogen. Hiermede kon het geheele vergiftigingsbeeld worden bestudeerd. Een prikkelelectrode werd aan de boezems, aan de kamerbasis of aan de atrioventriculaire groeve geplaatst, waardoor op ieder gewenscht tijdstip inductieprikkels konden worden toegediend. De primaire stroomkring van het inductorium van *Kronecker* was zoodanig geschakeld, dat alleen de openingsinductieprikkels het hart konden bereiken. Deze werden onder de curven weergegeven door middel van een signaalinrichting. Iedere toegediende openingsinductieprikkels kwam tot uiting door een uitslag van het signaal naar boven. De primaire stroomkring werd gevoed door een viervolts accumulator; een sterkere stroom bleek in geen van mijn experimenten noodig te zijn.

Onder het prikkelmoment werd de tijd in seconden op het beroete papier weergegeven. Bij het praepareeren van den kikvorsch werd er voor gezorgd, dat de bloedcirculatie intact bleef. Wanneer het dier een enkele maal toch te veel bloed verloor, dan werd hiermede geen experiment verricht.

Bij ieder experiment werd nu, voordat het vergift werd toegediend, de hartslag eenigen tijd geregistreerd, terwijl de minimum-prikkelsterkte werd bepaald, waarmede in het begin van de diastole een extrasystole kon worden opgewekt. De afstand van het begin der voorafgaande systole tot het begin van de, het vroegst in de diastole op te wekken extrasystole, uitgezet op den tijd, levert dan de duur van de refractaire periode op.

Daarna werd subcutaan, in de dijlymphzakken, het te onderzoeken medicament ingespoten en wel de helft van de benodigde hoeveelheid in elk der beide dijlymphzakken. Elke vijf minuten daarna werd op de bovenomschreven wijze de duur van het refractairstadium bepaald en de hartfrequentie, uitgedrukt in het aantal systolen per 10 sec., gemeten.

De benodigde prikkelsterkte werd uitgedrukt in het aantal centimeters afstand tusschen de beide klossen van het inductorium van *Kronecker*, zoodat het getal hiervan omgekeerd evenredig is met de prikkelsterkte.

Bij experimenten met pharmaca, die het refractairstadium verlengen, doet men goed het kikkerhart te gebruiken, omdat hier in tegenstelling tot het zoogdierhart, het vergiftigingsbeeld geheel wordt beheerscht door de werking van het pharmacon op de hartspeer zelf, en niet door de werking op de vagus. Bovendien gaf ik de voorkeur aan *Rana esculenta* boven *Rana temporaria* omdat, zooals de *Boer* terecht opmerkt, *Rana esculenta* minder gevoelig is voor dergelijke medicamenten, zoodat het vergiftigingsbeeld zich bij gebruik van toxische doses, langzamer en daardoor duidelijker, ontwikkelt.

Alle voor mijn experimenten gebruikte kikkers waren afkomstig van zendingen, die het laboratorium in de maanden Januari tot en met Maart hadden bereikt.

HOOFDSTUK IV.

De werking van hydrokinidine op het hart.*)

Ter verkrijging van duidelijke vergiftigingsbeelden van het hart is het noodzakelijk, dat men toxische doses van het te onderzoeken medicament bij het proefdier inspuit. Anderzijds moet de te bezigen dosis niet te hoog zijn, opdat de vergiftiging niet te snel verloopt, waardoor de verschillende stadia zich niet voldoende laten onderscheiden. Als de juiste dosis nam ik die hoeveelheid, die in staat was binnen 60 minuten na injectie, rhythmestoornissen te doen ontstaan. Van hydrokinidine bleek dit bij een dosis van 2 mgr. p. gr. kikker het geval te zijn. *Brouwer* gebruikte daarentegen voor zijn experimenten een hoeveelheid hydrokinidine van 1 mgr. per gr. kikker. Bij alle experimenten werd gebruik gemaakt van het goed oplosbare zoutzure zout.

Het verkregen intoxicatiebeeld kan worden verdeeld in drie stadia:

1. het eerste stadium wordt gekenmerkt door het aanwezig blijven van het normale rythme, iedere sinusimpuls wordt gevolgd door een contractie van de boezems en van de kamer;

2. het tweede stadium onderscheidt zich door het optreden van rhythmestoornissen. Kamersystolen vallen uit, het komt tot groepvorming en, bij voortschrijdende vergiftiging, tot halveering van het kamer-rhythme, een 2 : 1-rhythme dus, dat kan overgaan in 3 : 1- en zelfs 4 : 1-rhythme;

3. het derde stadium is karakteristiek door het optreden van groepen van *Luciani* en van „vereinzelte” systolen.

§ 1. Eerste vergiftigingsstadium van de kamer.

Tijdens het eerste vergiftigingsstadium van de kamer wordt iedere sinusimpuls gevolgd door een contractie van de boezems en van de kamer, het rythme blijft dus volkomen normaal. Toch treden er, tijdens dit schijnbaar zoo eentonige intoxicatiebeeld, enkele belangwekkende en ook belangrijke verschijnselen op, die nader dienen te worden besproken. Deze bestaan uit:

1. verlangzaming van het slagtempo,
2. verlenging van den duur van het refractairstadium van de kamerspier,
3. geringe tonusverlaging,
4. vermindering van de prikkelbaarheid van de hartspier.

Verlangzaming van het slagtempo.

In de meeste gevallen trad de verlangzaming van het slagtempo reeds in de eerste tien minuten na de injectie van hydrokinidine op. De grootte van de frequentievermindering komt duidelijk tot uiting in de onderstaande tabel 1.

*) Deze experimenten werden in de maanden Januari, Februari en Maart 1941 verricht, bij een gemiddelde temperatuur van 17° C.

TABEL 1.

Vermindering der hartfrequentie door hydrokinidine.

No. exp.	Freq. voor injectie	Frequentie na injectie (aantal systolen per 10 sec.), minuten na injectie.												Freq. verm.p. 30 min. in %	Freq. verm.p. 60 min. in %
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
26	7,25	7,25	7,0	6,25	5,50	5,50	5,50	5,50	5,50	5,75	5,75	5,75	5,75	25	21
27	7,50	7,0	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75	6,75	6,50	6,50	6,50	6,50	6,25	10	17
29	7,25	6,75	6,50	6,25	6,25	6,25	6,25	6,0	6,0	5,75	5,75	5,75	5,75	14	21
30	6,75	7,25	6,50	6,25	5,75	5,50	5,25	5,0	5,0	4,75	4,75	4,75	4,50	22	33
31	6,25	6,25	5,75	5,50	5,25	4,75	4,50	4,50	4,25	4,0	4,0	4,0	3,75	28	40
32	8,75	8,50	7,75	7,50	7,50	7,0	7,0	6,75	6,75	6,50	6,25	6,25	6,0	20	31
34	6,0	6,0	5,50	5,50	5,25	5,25	5,25	5,0	5,0	4,75	4,75	4,75	4,75	12,5	21
35	6,25	6,0	5,50	4,75	4,50	4,25	4,25	4,25	4,0	3,75	3,75	3,50	3,50	32	44
36	7,0	7,0	6,25	5,75	5,75	5,50	5,50	5,25	5,25	5,0	5,25	5,25	5,25	21,5	25
37	6,0	5,75	5,75	5,25	5,0	4,75	4,75	4,50	4,50	4,25	4,25	4,0	4,0	21	33
38	6,5	6,25	6,0	5,75	5,50	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,25	5,0	4,75	20	27
39	7,25	7,0	6,0	5,50	5,25	5,0	4,50	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25	38	41
39h	7,25	6,50	6,0	5,25	4,75	4,75	4,50	4,25	4,0	4,0	3,75	3,75	3,75	38	48
40	7,0	7,0	7,25	7,25	7,0	6,75	6,50	6,50	6,25	5,75	5,75	5,50	5,50	77	21
42	7,25	6,0	5,0	4,50	4,50	4,25	4,50	4,50	4,25	4,50	4,25	4,25	4,0	38	45
40h	7,25	6,50	6,25	6,0	5,75	5,50	5,25	5,25	5,25	5,50	5,75	5,75	5,75	28	21
41	9,0	4,75	3,75	3,75	4,50	4,75	5,0	5,0	5,25	5,50	5,50	5,50	5,50	45	39
Gemiddelde frequentievermindering na 30 minuten														250/o	
Gemiddelde frequentievermindering na 60 minuten														310/o	

Tabel 1 werd samengesteld uit een aantal willekeurig gekozen experimenten. Hieruit blijkt, dat de gemiddelde vermindering van de hartfrequentie na 30 minuten 25 % bedroeg, na 60 minuten 31 %. *Brouwer*, wiens experimenten ik zonder meer met de mijne mag vergelijken, daar de proefvoorwaarden volkomen gelijk waren, geeft in zijn dissertatie een veel hoger percentage op van de gemiddelde frequentievermindering door hydrokinidine en wel 52,9 % na 30 minuten. Wellicht vindt dit verschil zijn oorzaak in het veel kleiner aantal experimenten, dat de grondslag van zijn berekening vormt.

Bij nadere beschouwing van tabel 1 blijkt bovendien, dat bij een enkel experiment in de eerste tien minuten een stijging van de hartfrequentie optrad. Deze waarneming komt overeen met enkele bevindingen die reeds uit de oudere literatuur bekend zijn, nl. dat de kina-derivaten soms een prikkelende werking op het hart hebben, voornamelijk in kleine doses, een punt dat tot jarenlangen strijd aanleiding heeft gegeven. In tegenstelling tot experimenten, die met geïsoleerde kikkerharten worden verricht, heeft men bij proeven met het kikkerhart in situ, waar men overigens onder meer physiologische omstandigheden werkt, vaak moeilijkheden met de resorptie van het medicament. Waarschijnlijk moet dan ook dit geval van frequentievermeerdering worden verklaard door een aanvankelijk minder goede resorptie van het pharmacum uit de dijlymphzak aan te nemen, waardoor in den aanvang slechts een zeer kleine dosis hydrokinidine in de circulatie kwam, die, zooals wij sedert *Hedborn* weten, versnellend op den hartslag kan werken, door prikkeling van den sinus venosus. Wanneer dan later, door oorzaken, die ons niet bekend zijn, de resorptie verbetert, neemt de ver-

lammende invloed op den sinus de overhand, en treedt vermindering van de hartfrequentie op.

In het algemeen ziet men bij experimenten, waar een verlangzaming van het slagtempo van het hart optreedt, een vergroting van de hefhoopte ontstaan, b.v. wanneer men deze frequentieverlangzaming teweeg brengt door afkoeling van den sinus venosus.

De Boer⁴²⁾ heeft er immers op gewezen, dat de grootte van de systolen onder meer afhangt van de grootte der aan die systolen voorafgaande pauzen. Deze laatste zijn nu bij een langzamer slagtempo groter, zoodat de systolen bij een lage hartfrequentie groter zijn dan bij een hoogere.

Bij mijn experimenten zag ik evenwel bij het langzamer worden van het slagtempo ook de grootte der systolen (m.a.w. de hefhoopte) afnemen, deze daalde binnen 15 min. als regel tot ongeveer $\frac{3}{5}$ of $\frac{4}{5}$ van de oorspronkelijke waarde.

De Boer¹⁹⁾ zag ditzelfde verschijnsel optreden wanneer hij kikkerharten vergiftigde met digitalis. Hij zocht bij die experimenten de verklaring in de vasoconstrictorische werking van digitalis, waardoor een betere vulling van het hart zou optreden. De kinaderivaten hebben echter een vasodilaterende werking, zoodat deze verklaring hier niet kan worden toegepast. Waarschijnlijk is de oorzaak van het verschijnsel te zoeken in de direct toxische werking van het hydrokinidine op de hartspiervezels zelve, waardoor de contractiliteit vermindert. De verlaging van de hefhoopte door den toxischen invloed van het toegediende medicament wordt bij experimenten als de hier besprokene, met het kikkerhart in situ, natuurlijk eenigermate gecompenseerd door de, in de curven niet zichtbaar wordende, vergroting van de hefhoopte, tengevolge van het verlangzaamde slagtempo. Het phenomeen zou evenwel duidelijker tot uiting komen, indien men deze experimenten herhaalde met geïsoleerde kikkerharten, wanneer men deze een bepaald rhythmie door middel van inductieprikkels zou opdringen, dat iets sneller was dan het normale, dat voor den aanvang van de vergiftiging bestond. Dit worde echter voorbehouden voor een nader onderzoek.

In een aantal gevallen (zie tabel 1) ziet men in het verloop van de vergiftiging, de aanvankelijk gedaalde frequentie weer toenemen, als uiting van het optredende herstel van het hart. Dit wijst er ten overvloede weer eens op, hoe wisselvallig de resultaten veelal zijn, die men bij het kikkerhart verkrijgt, zoodat het gewenscht is, een vrij groot aantal experimenten te verrichten en niet, bij het trekken van conclusies, af te gaan op een klein aantal proeven.

Verlenging van het refractairstadium van de kamerspier.

Reeds korten tijd na de injectie van hydrokinidine bleek de refractaire periode van de kamerspier te worden verlengd. Dit beteekent, dat ik, teneinde een extrasystole te doen ontstaan, dezelfde minimaal sterke inductieprikkel steeds later in de diastole moest toedienen. Bovendien verminderde de prikkelbaarheid van het hart veelal dusdanig, dat de inductieprikkel moest worden versterkt, hetgeen tot uiting kwam in de verminderde klosafstand van het inductorium.

TABEL 2.

De verlenging van den duur der refractaire periode van de kamerspier door hydrokinidine.

No. exp.	Refr. per. v. inj. in sec.	Duur van de refractaire periode in seconden, minuten na injectie.												Verl. refr. p. na 30 m. in %	Verl. refr. p. na 60 m. in %
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
26	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	2	2	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{4}$	100	25
27	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	50	50
29	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	75	100
30	1	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	75	125
31	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	175	200
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100	267
34	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	75	100
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	75	100
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100	150
38	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	75	100
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100	125
39h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100	200
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	50	50
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100	125
40h	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	75	25
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	100	100
Gemiddelde verlenging der refractaire periode in 30 min.														89%	
Gemiddelde verlenging der refractaire periode in 60 min.														115%	0

In de bovenstaande tabel 2 werden de uitkomsten der bepalingen van den duur van het refractaire stadium, in een willekeurig gekozen aantal experimenten, bijeengebracht. De gemiddelde verlenging van den duur der refractaire periode bleek na 30 minuten 89 % te bedragen, na 60 minuten 115 %. Ook hier is het door *Brouwer* in zijn dissertatie opgegeven getal veel grooter n.l. 188 $\frac{2}{3}$ % na 30 minuten.

Bij nadere beschouwing van de gegevens valt op, dat de verlenging van den duur der refractaire periode in de meeste gevallen reeds begint in de eerste tien minuten na de injectie van hydrokinidine en dat deze vergroting langzaam toeneemt. Bovendien komt hier, evenals in tabel 1, in eenige gevallen een zeker herstel van het hart tot uiting. De aanvankelijk verlengde duur van het refractairstadium neemt dan tijdens het voortduren van het experiment weer af, doch nimmer was dit herstel zoo volledig, dat de oorspronkelijke waarde weer werd bereikt.

In hoofdstuk II werd, op grond van de literatuur, uitvoerig melding gemaakt van de resultaten der experimenten van *de Boer* met kikkerharten, die hij vergiftigde met pharmaca, die het refractairstadium van de kamerspier verlengen. Hierop kan nu, naar aanleiding van de door mij, in navolging van *de Boer*, verrichte experimenten, nog iets nader worden ingegaan.

De curven van fig. 1 werden 7 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine p. gr. kikker geregistreerd. De prikkelelectrode was geplaatst aan de A-V-groeve. Bij den eersten uitslag van het prikkel-sig-naal naar boven werd door een inductieprikkel een extrasystole

opgewekt. Bij de tweede, derde en vierde uitslag van het signaal naar boven, werden aan de kamerbasis prikkels toegediend, niet door een contractie werden gevolgd, maar door extrapauzen, die niet door extrasystolen werden ingeleid.

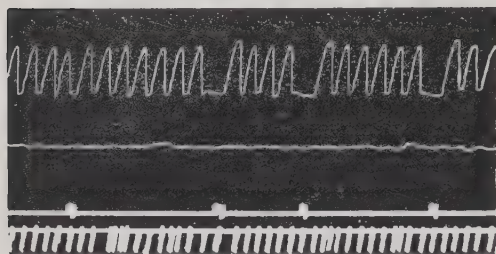


Fig. 1. 7 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Het experiment van de Boer.

*Dastre*⁶¹⁾ en *Langendorff*¹²⁵⁾ hebben aangetoond dat soms bij niet vergiftigde kikkerharten na het toedienen van een extra-prikkel, een verlengde kamerpauze kan ontstaan, die niet wordt ingeleid door een vervroegde kamersystole, terwijl *Engelmann*⁶⁹⁾ ons duidelijk heeft gemaakt, dat dit experiment alleen gelukt, indien de prikkel in het begin van de kamersystole aan de boezems wordt toegediend.

De Boer^{18, 19, 22, 38)} toonde aan, dat het experiment van *Dastre* gemakkelijker gelukt wanneer men gebruik maakt van het door hem naar voren gebrachte feit, dat een postcompensatoire systole niet alleen vergroot is, tengevolge van de lange voorafgaande kamerpauze, maar dat deze systole dientengevolge ook een langer durende refractaire periode bezit (zie § 5 van hoofdstuk II). Deze geringe verlenging der refractaire periode is nu ook aanwezig wanneer men het experiment van *Dastre* verricht in het begin van de vergiftiging van het hart met een pharmacum als hydrokinidine.

Bij het experiment van *Dastre* wekt men dus extrasystolen van de boezems op door middel van inductieprikkel (de prikkelelectrode is aan de boezems geplaatst) en wel op een dusdanig tijdstip, dat de ontsane contractiegolf afstuit op de nog refractaire kamer. De eerstvolgende (sinus-) impuls stuit af op de nog refractaire boezems, waardoor dus een boezemcontractie en dus ook een kamercontractie uitvalt. Men kan dit experiment verrichten met het niet vergiftigde kikkerhart, doch het is duidelijk dat het experiment gemakkelijker slaagt, indien de refractaire periode van de kamerspier onder den invloed van een der nog nader te noemen pharmaca is verlengd.

De Boer verrichtte bovendien nog andere experimenten waarbij hij eveneens door extraprikkel, kamersystolen deed uitvallen. Deze verschillen echter principieel van die van *Dastre* en zij gelukken uitsluitend wanneer het hart is vergiftigd door een der pharmaca, die de refractaire periode van de kamerspier verlengen. Hij plaatst de prikkelelectrode aan de A-V-groef en dient inductieprikkel toe op een tijdstip, waarop de kamer nog refractair is. De prikkel stuit dan af op de refractaire kamerspier, maar zij plant zich ook voort door de boezems in de richting van den sinus venosus. Tegelijkertijd komt van den sinus de normale periodieke impuls aan en deze beide impulsen ontmoeten elkaar dan ergens in het midden van de boezems en blusschen daar elkander uit. De boezemcontractie komt dus in dit geval tot stand door twee impulsen: de normale sinusimpuls en de kunstmatige prikkel, die van de A-V-

groeve komt. Doordat beide prikkels elkaar in de boezems uitblusschen, ontvangt de kamer geen impuls, wanneer het refractairstadium is geëindigd: er valt dus een kamersystole uit. Herhaalt men dit experiment eenige malen, dan ontstaat op die wijze een kunstmatig onderhouden gehalveerd kamerrhythme.

Fig. 1 en 2 leveren ons voorbeelden van deze experimenten, terwijl door fig. 3 het experiment van *Dastre* wordt geïllustreerd. Beide soorten experimenten kon ik na de vergiftiging van het hart met één der door mij gebruikte pharmaca gemakkelijk herhalen. In de latere hoofdstukken van dit geschrift zullen deze experimenten kortheidshalve worden aangeduid als resp. „het experiment van *de Boer*” en „het experiment van *Dastre*”.

De Boer verrichtte deze experimenten met digitalis, antiarine, veratrine, bariumchloride en kinine, zijn leerlingen *van der Zijpp*^{199a}), *Eerelman*^{66a}), *van Gulik*⁹²), *van den Berg*⁸) en *Wiersma*¹⁹⁸) met resp. Convallamarine, Adonispraeparaten, Strophantine, Erythrophloeïne en Sulfanilamide.

De verklaring van het in fig. 1 optredende verschijnsel is dus als volgt. De kamer antwoordt op de haar toegediende inductieprikkel niet met een extrasystole en is blijkbaar nog refractair. De refractaire periode van de boezems is echter reeds geëindigd, de prikkel doorloopt nu, vanaf de atrioventrikulairgroeve, de boezems in de richting van den sinus venosus. Op hetzelfde moment komt van deze laatste de normale periodieke impuls, die zich in tegengestelde richting door de boezems voortplant. De boezemsystole komt hier dus tot stand door twee, in tegengestelde richting verlopende, impulsen, die op elkaar botsend, elkander nu uitblusschen. Hierdoor bereikt de periodieke impuls de kamer niet, zoodat een kamersystole uitvalt. De volgende normale periodieke sinusimpuls wekt eerst weer een kamersystole op.

Wanneer de refractaire periode van de kamerspier dus is verlengd, kunnen we door het toedienen van een extraprikkel tegen het einde van de diastole, kamersystolen doen uitvallen. Dit experiment kan men dan telkens weer gemakkelijk verrichten. Dient men dan een reeks van prikkels achter elkander toe, dan ziet men steeds weer kamersystolen uitvallen. Op deze wijze kan men dan kunstmatig een gehalveerd rythme onderhouden.

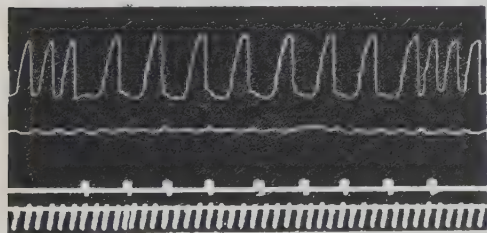


Fig. 2. 19 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Kunstmatig onderhouden gehalveerd kamerrhythme vlg. *de Boer*.

Een voorbeeld van een dergelijk experiment vinden wij in Fig. 2.

De curven hiervan werden geregistreerd bij hetzelfde hart als die van fig 1, en wel 19 min. na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker. Acht maal achtereenvolgend werd een extraprikkel toegediend aan het einde van de diastole, waarbij de prikkel-electrode aan de atrioventricu-

lairgroeve stond. Dit leverde een kunstmatig gehalveerd kamerrhythme op. De negende prikkel werd iets te laat toegediend, op een tijdstip

waarop de normale periodieke sinusimpuls de boezems reeds had doorlopen en de kamer had bereikt, waardoor het normale rythme weer werd opgevat.

Zoowel bij fig. 1 als bij fig. 2 valt het op, dat de systole, volgend op de extrapauze, is vergroot, vergeleken bij de normale systole. De oorzaak hiervan is gelegen in de groote voorafgaande pauzen. Op dit verschijnsel zal ik elders nog nader terugkomen. Bovendien blijken de curven gedurende de extrapauzen een „résidu tonique” te vertoonen.

In fig. 1 en fig. 2 pulseeren de boezems gedurende het geheele experiment in het normale rythme, ook wanneer de extrapauzen van de kamer worden opgewekt. De boezemsystolen komen daar tot stand door twee prikkels, de normale sinusimpuls en de inductieprikkel, welke laatste van de A-V-groefte komt. In Fig. 3 zien wij echter tengevolge van de extraprikkels, toegediend aan de boezems, extrasystolen van de

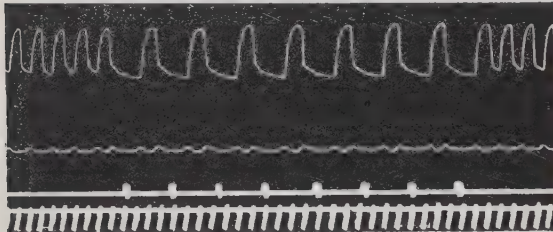


Fig. 3. 10 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Kunstmatig onderhouden gehalveerd kamerrhythme vlg. Dastre.

boezems ontstaan, doch extrapauzen van de kamer, die dan in het kunstmatige gehalveerde rythme pulseert: het experiment van Dastre.

Deze curven werden 10 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker geregistreerd. De prikkelelectrode was hier aan de boezems geplaatst. Er ontstaan hier dus extra-

systolen van de boezems, tengevolge van de inductieprikkels, die aan de boezems werden toegediend, terwijl de stroomlissen afstuitten op de nog refractaire ventrikelspier.

Tonusverlaging.

Men spreekt van tonusverlaging, indien de lijn, die de basis van de curven der kamersystolen verbindt, daalt. Een dergelijke tonusverlaging zag ik bij de door mij gebruikte doseering van twee mgr. hydrokinidine per gram kikker, uitsluitend langzamerhand optreden, zoodat eerst ongeveer 15 tot 20 minuten na de injectie van het medicament, het verschijnsel duidelijk was en ook kon worden gemeten. Terwijl de grondlijn van de kamercurven een geringe daling vertoonde, bleven de boezemcurven op vrijwel gelijke hoogte als voordien. Bij meting bleek de daling van de verbindingslijn van de voetpunten der kamercurven als regel niet meer dan 1 cm. te bedragen.

Bijzondere vormen van extrasystolen.

Dat de kinaderivaten in kleine doses een prikkelende werking op het hart hebben, kon ik bij mijn experimenten herhaalde malen opmerken aan de toeneming van het slagtempo van het hart in het begin van de vergiftiging, terwijl daarna de verlamdende werking steeds meer op

den voorgrond trad en het vergiftigingsbeeld beheerschte. Nu en dan trad kort na injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker ook wel *spontane extrasystolie* op. Hiervan geeft fig. 4 ons een voorbeeld. Deze curven werden 1 min. na de injectie van het medicament geregistreerd.

Na zes normale kamercontracties zien wij hier spontaan een vervroegde systole optreden. De eerstvolgende normale sinusimpuls bereikt de kamer tijdens de refractaire periode van de kamerextrasystole, waardoor een extrapauze ontstaat. Na de compensatoire pauze wordt de kamer weer door een normale, van de boezem komende impuls tot contractie gebracht.

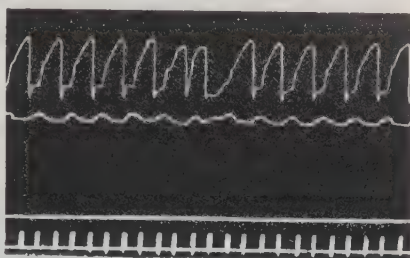


Fig. 4. 1 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Spontane kamerextrasystole.

Nog andere bijzondere vormen van extrasystolie kan men een enkele maal gedurende het eerste vergiftigingsstadium zien optreden. De curven van fig. 5 werden 18 min. na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker geregistreerd.

Na de twee eerste uitslagen van het prikkelsignaal naar boven, ziet men een extrasystole ontstaan, waarop een compensatoire pauze volgt. Bij de derde uitslag van het prikkelsignaal naar boven, treedt een *geïnterpoleerde extrasystole* op. Hieronder wordt verstaan een extrasystole die tusschen twee normale periodieke kamersystolen kan worden opgewekt en die dus niet door een compensatoire pauze wordt gevolgd.

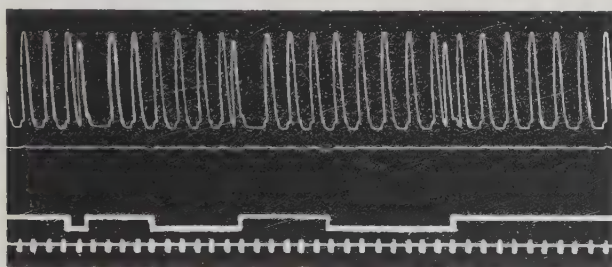


Fig. 5. 18 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Geïnterpoleerde extrasystole van de kamer.

Het is duidelijk, dat een dergelijke interpolatie slechts gelukt wanneer de refractaire periode van de kamerspier nog maar weinig is verlengd. Bij de in fig. 5 optredende vorm zien wij, dat de boezems in het normale rythme blijven pulseeren, waarbij dient te worden opgemerkt, dat de prikkelelektrode in de A-V-groef stond. Een andere vorm nu is die, waarbij de in de A-V-groef geapliceerde extraprikkel een geïnterpoleerde extrasystole, zoowel van de boezems als van de kamer veroorzaakte. Hiervan geeft fig. 6 een duidelijk voorbeeld.

De curven hiervan werden 12 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker geregistreerd. De eerste negen curven zijn normale contracties, zoowel van de kamer als van de boezems. In

de diastole van de negende contractie wordt een extraprikkel toegediend, die een geïnterpoleerde extrasystole van de kamer en van de boezems oplevert. Na de geïnterpoleerde extrasystole volgt een normale periodieke contractie.

Alternans van de kamer en periodiek inaequale hartwerkzaamheid.

Bij het doorzien van het door mij verzamelde curvenmateriaal bleek, dat alternans van de kamer slechts zeer zelden optrad. Dit geldt

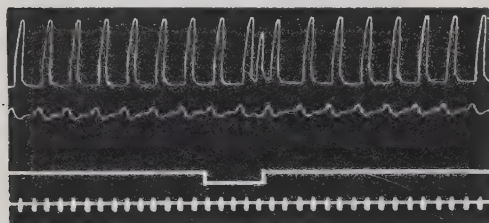


Fig. 6. 12 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Geïnterpoleerde extrasystole van de kamer en van de boezems.

niet alleen voor de 75 met hydrokinidine uitgevoerde experimenten, maar evenzoo voor de met andere kinaderivaten verrichte proefnemingen. Belangwekkend was echter een serie curven, waaruit de nauwe verwantschap bleek van de verschijnselen: alternans en periodiek inaequale hartwerkzaamheid, een verwantschap waarop *de Boer*²²⁾ reeds in 1918 heeft gewezen. Bij alternans heeft men te maken met een alterneerend voorkomen van groote en kleine periodieke kamersystolen, terwijl bij periodiek inaequale hartwerkzaamheid elke groote kamersystole door twee tot zeven kleine wordt gevolgd en waarbij elke systole ontstaat door een normale sinusimpuls.

De Boer publiceerde curven van een met antiarine vergiftigd kikkerhart, waarbij naast een nu en dan optredende kameralternans, groepen van periodiek inaequale hartwerkzaamheid voorkwamen. Dergelijke curven, waarbij afwisselend kameralternans en periodiek inaequale hartwerkzaamheid optraden, nam hij ook waar bij harten van schildpadden, mossels, vissen en kikkers, en wel onder verschillende omstandigheden: na ontbloeding of na vergiftiging met digitalis, antiarine, scillareen of convallamarine. Zijn leerling *van Gulik*⁹²⁾ zag hetzelfde bij kikkerharten, na vergiftiging met verschillende strophantinepraeparaten, evenals *van den Berg*⁸⁾, die dergelijke verschijnselen opmerkte bij kikkerharten na vergiftiging met erythrophloeïne.

De Boer is van meening, dat de kameralternans een bijzondere vorm is van de periodiek inaequale hartwerkzaamheid en heeft vastgesteld dat beide vormen kunnen ontstaan als gevolg van een partieele asystolie van de kamerspier, hoewel hij andere verklaringsmogelijkheden niet uitgesloten acht.

*Attinger*⁵⁾ registreerde dergelijke polsbeelden bij patiënten. Hij publiceerde deze in 1932. Wat de verwantschap met alternans aangaat, is hij dezelfde meening toegedaan als *de Boer*.

Overigens werd de periodiek inaequale hartwerkzaamheid eveneens beschreven door *Koch*¹²¹⁾ bij het kikkerhart na plaatselijke mechanische beschadiging, door *Nörr*¹⁵³⁾ bij het paardehart en door *Kisch*¹²⁰⁾ bij het kikkerhart na strophantinevergiftiging.

Zonder hier verder in te gaan op de theoretische achtergrond der alternansphenomenen bij het hart, waarvoor ik uit mijn materiaal geen

gegevens kan putten, komt het mij belangwekkend voor een oogenblik te blijven stilstaan bij de serie curven, die ik verkreeg na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker.

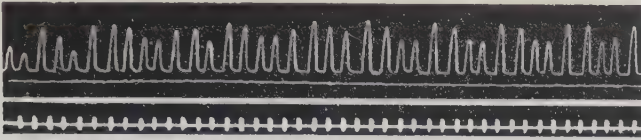


Fig. 7. 22 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Periodiek inaequale hartwerkzaamheid.

22 minuten na de injectie ontstonden de curven van fig. 7, waar duidelijk periodiek inaequale hartwerkzaamheid aanwezig is, groepen van drie systolen vormend, met een enkele alternans er tusschen.

Zoowel tijdens de alternans als tijdens de periodiek inaequale hartwerkzaamheid was een herniaachtige uitstulping van het niet actieve kamerdeel aan de basis bij directe waarneming zichtbaar. De boezems pulseerden daarbij in het normale rythme. Drie minuten later gingen de groepen van drie systolen van afnemende grootte spontaan over in alternans, zooals fig. 8 aangeeft.

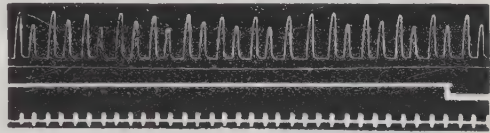


Fig. 8. 25 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Spontane overgang van periodiek inaequale hartwerkzaamheid in kamer-alternans.

Dat bij deze verschijnselen de kamerspier in een gefractioneerde toestand verkeert, d.w.z. dat de refractaire periode van het eene gedeelte van de kamerspier verschilt van die van een ander gedeelte (zie hoofdstuk II, § 4), komt goed tot uiting in fig. 9.

De curven hiervan werden 48 minuten na de injectie van het medicament geregistreerd. Het hart vertoonde voortdurend, in afwisseling, alternans en periodiek inaequale hartwerkzaamheid, waarbij de boezemcontracties geheel normaal bleven, totdat tenslotte weer geheel normale kamercontracties ontstonden. Met het voornemen door een extraprikkel deze normale contracties weer in alternans te doen overgaan, appliceerde ik een inductieprikkel aan de A-V-groeve. Daarop ontstond na de 9e systole van fig. 9 een extrasystole die klein was, hoewel zij laat in de diastole van de 9e normale contractie optrad. Deze werd onmiddellijk gevolgd door een gefractioneerde systole, waarna een compensatoire pauze optrad. Hierna hervatte de kamer haar normale rhythmische werkzaamheid, doch de systolen waren duidelijk kleiner dan voor de toediening van de inductieprikkel aan de kamer-

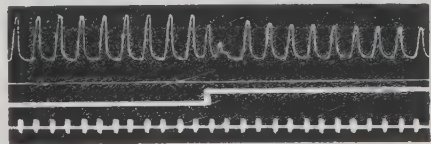


Fig. 9. 48 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Gefractioneerde kamersystole na een kunstmatige extrasystole.

spier, als uiting van een partiële asystolie van de kamerspier, die blijkbaar bleef voortbestaan.

Uit fig. 7, 8 en 9 blijkt dus duidelijk de verwantschap van de kameralternans met de periodiek inaequale hartwerkzaamheid, terwijl eveneens de gemeenschappelijke grondslag van deze twee verschijnselen, de gefractioneerde toestand, waarin de kamerspier verkeert, aardig kon worden toegelicht. Het spreekt vanzelf dat het exacte bewijs hiervoor slechts kan worden geleverd met behulp van electrocardiogrammen, zooals *de Boer* terecht opmerkt, die dit bewijs zelf reeds op afdoende wijze leverde voor de kameralternans. Periodiek inaequale hartwerkzaamheid treedt echter slechts zelden op, zoodat het zeer moeilijk zal zijn aan dezen eisch te voldoen. Hierbij dient nog te worden opgemerkt dat *de Boer* heeft aangetoond, dat kameralternans ook op iets anders dan op partiële kamerasystolie kan berusten en wel op alterneerende verlangzaming van de prikkelgeleiding.

„Gehäufte” extrasystolie en fibrilleeren van de kamer.

In de §§ 4 en 7 van hoofdstuk II zette ik reeds, naar aanleiding van de literatuur uiteen, welk verband wij sedert de desbetreffende publicaties van *de Boer*, moeten aannemen tusschen kameralternans, „gehäufte” extrasystolie, fladderen en fibrilleeren. De gemeenschappelijke grondslag van al die fenomenen is de gefractioneerde toestand waarin de kamerspier verkeert, d.w.z. de refractaire periode van verschillende deelen van de kamerspier is verschillend, terwijl men daarbij niet mag vergeten, dat *de Boer* heeft bewezen dat een hartgedeelte, zoolang het in een contractietoestand verkeert, in staat is prikkels uit te zenden. De gefractioneerde toestand waarin de kamer verkeert, verschilt bij deze genoemde verschijnselen alleen in zooverre, dat bij alternans slechts twee kamergedeelten een verschillend refractairstadium hebben, die dan na elkaar in contractie komen. Bij een periodiek inaequale hartwerkzaamheid zijn het er waarschijnlijk meer (hiervoor is het exacte bewijs met electrogrammen nog niet geleverd). Bij „gehäufte” extrasystolie verkeeren eveneens tenminste twee kamergedeelten in een andere toestand wat de lengte van hun refractairstadium betreft. De contractiegolf circuleert hierbij immers in één richting door de kamerspier en dit circuleeren kan alleen optreden, wanneer de contractiegolf is gedwongen in één richting te gaan, doordat een andere richting is uitgesloten als gevolg van de refractaire toestand, waarin de kamerspier zich daar bevindt. Bij het fibrilleeren tenslotte hebben wij te maken met een kamerspier waarvan verscheidene gedeelten ten aanzien van den duur van hun refractaire periode in een andere toestand zijn, en wel zóó, dat de contractiegolf kan gaan circuleeren. Een dergelijke toestand ontstaat bij het kikkerhart door ontbloeding of door vergiftiging met medicamenten, die het refractairstadium van de kamerspier verlengen. De kamerspier geraakt daardoor in een slechteren metabolen toestand, met als gevolg, dat een prikkel, die onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode de kamerspier bereikt, aanleiding geeft tot fibrilleeren van de kamer, doordat de prikkel gaat circuleeren, d.w.z. met horten en stooten zich voortbeweegt vanuit een contraheerend gedeelte naar een ander gedeelte, waar het refractairstadium dan juist is ge-

eindigd, enz. Deze prikkel kan een normale zijn (normale sinus-impuls) of wel een kunstmatige (inductie-) prikkel. Onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode is de metabole toestand van de kamerspier slecht, doordat het spierweefsel zich nog niet geheel heeft kunnen herstellen. In de kliniek ontstaat een dergelijke gefractioneerde toestand van een hartgedeelte (hier: de boezems) b.v. door surménage van het hart. Indien dan een prikkel, uitgaande van een circumscripte plaats, de boezems bereikt onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode, doordat de prikkel wat eerder intreedt dan anders: plotse-linge polsversnelling door, opwinding, inspanning e.d. of doordat de duur van de refractaire periode zoo is toegenomen, dat de normale, niet vervroegd intredende impuls hetzelfde effect heeft, dan kan ook hier de contractiegolf hortend en stootend gaan circuleeren, aldus het boezem-fibrilleeren opleverend.

Daar ik in § 6 van hoofdstuk II reeds uitvoerig ben ingegaan op de experimenteele grondslagen, waarop de theorie van de Boer betreffende het fibrilleeren van een hartafdeeling, berust, moge ik mij hier ontslagen achten van verdere uiteenzettingen daarvan. Het zij mij echter vergund hier een enkele waarneming te vermelden, die ik deed bij mijn experimenten met door hydrokinidine vergiftigde kikkerharten.

De curven van fig. 10 werden geregistreerd 25 min. na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker. Het hart verkeerde nog in het eerste vergiftigingsstadium, de refractaire periode van de kamerspier was verlengd, de hartfrequentie was verminderd, boezems en kamer pulseerden dus in het normale rythme. Na de 9de kamercontractie zien we dan plotseling spontaan „gehäuften” extrasystolie optreden, waarna een compensatoire pauze intrad. Hierop volgt een bigeminus-achtig beeld. Een, aan de kamerbasis toegediende inductieprikkel veroorzaakt nog een extrasystole achter de groep van twee, en na een pauze, zien wij de „gehäuften” extrasystolie weer optreden, groepen van drie systolen vormend. Een, tijdens een compensatoire pauze toegediende, extraprikkel veroorzaakt weer een extrasystole, gevolgd door een normale periodieke systole, waarna een extrapauze optreedt. Hierna volgt dan een reeks van vier „gehäuften” systolen, vervolgens een normale systole en na een pauze, weer een achttal „gehäuften” extrasystolen (de frequentie is duidelijk grooter dan zij op dat oogenblik behoorde te zijn, gezien de eerste 9 weergegeven normale systolen). De retrograde impulsen die de boezems vanuit de kamer bereikten, gaven aanleiding tot extrasystolie van de boezems.

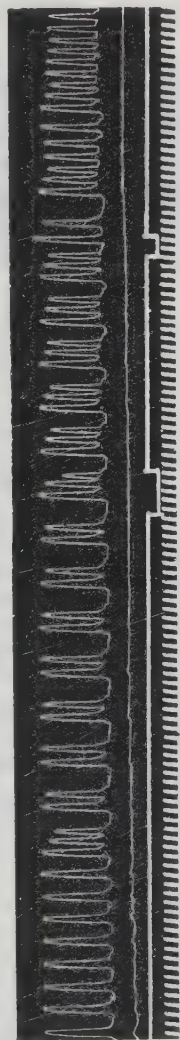


Fig. 10. 25 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. „Gehäuften” extrasystolie.

Deze „gehäuften“ extrasystolie ontstond dus onder den invloed van de normale impuls, die de kamer na de 8ste kamersystole van links gerekend, bereikte.

Fig. 11 werd 35 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker geregistreerd. Ook hier was de hartfrequentie verminderd, de refractaire periode van de kamerspier toegenomen, het hart verkeerde in het eerste vergiftigingsstadium, boezems en kamer pulseerden regelmatig in het normale rhythmie. Met het doel, de duur van de refractaire periode te bepalen, werd onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode, een inductieprikkel aan de kamerbasis toegediend, met het gevolg, dat de optredende extrasystole aanleiding gaf tot het circuleeren van de contractiegolf.

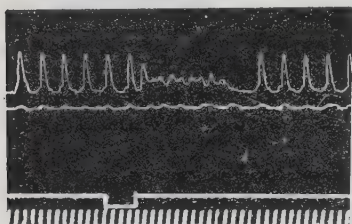


Fig. 11. 35 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Kamerfibrilleeren.

Na een postundulatoire pauze hervatte de kamer weer het normale, voordien bestaande, rhythmie. Gedurende het kamerfibrilleeren klopten de boezems in een onregelmatig tempo, doordat extrasystolen optraden tengevolge van de irregulaire prikkels, die de boezems retrograde vanuit de fibrillerende kamer bereikten. Onder den invloed van de lange postundulatoire pauze, die voorafging, is de eerste normale kamersystole duidelijk vergroot.

Hoewel ik zelf het kamerfibrilleeren slechts éénmaal tijdens mijn experimenten heb gezien, achtte ik het wel belangwekkend deze waarneming bij het kikkerhart hier te vermelden. In de literatuur betreffende de werking van de kinaderivaten op het hart zijn wij reeds dergelijke waarnemingen tegengekomen, waarvan enkele hier mogen volgen.

Clerc, Pezzi en Perrochaud ⁵⁷⁾ schreven immers in 1923, dat zij het kamerfibrilleeren, dat optrad bij hondeharten na vergiftiging daarvan met de door hen onderzochte kinaderivaten, nog niet konden verklaren, terwijl deze kinaderivaten toch het boezemfibrilleeren onderdrukten. De verklaring hiervan is zeer eenvoudig aan de hand van de door *de Boer* gepubliceerde onderzoeken, die zij blijkbaar niet kenden. De prikkelgeleiding werd bij het hondehart slechter tengevolge van het toegediende kinaderivaat, m.a.w. er trad een partiëel blok op, met als gevolg dat de, van de boezems komende prikkels, de kamer op een circumscripte plaats binnentraden. De refractaire periode van de kamerspier was eveneens verlengd onder den invloed van het ingespoten kinaderivaat, zoodat de mogelijkheid bestond dat de prikkel, uitgaande van een circumscripte plaats, de kamerspier bereikte onmiddellijk na het eindigen van de refractaire periode, met als gevolg dat de contractiegolf ging circuleeren, d.w.z. kamerfibrilleeren was ontstaan.

Dezelfde verklaring is toepasselijk op het door *Drury, Horsfall en Munly* ⁶⁶⁾ in 1922 beschreven kamerfibrilleeren van met kinidine vergiftigde hondeharten, waarbij het fibrilleeren werd veroorzaakt door enkele rhythmische openingsprikkels. Het aannemen van een toestand van verhoogde prikkelbaarheid van de kamermusculatuur, zooals deze schrijvers deden, is niet noodig om het optredende verschijnsel te verklaren. Het is immers aan geen twijfel onderhevig dat juist in hun

experimenten de (inductie-) prikkel uitging van een circumscripte plaats en waar het kinidine de refractaire periode van de kamerspier had verlengd, is het duidelijk dat het hier gemakkelijk tot kamervibrilleeren kon komen, wanneer deze prikkel de kamerspier onmiddellijk na het eindigen van het refractairstadium bereikte.

Niet ten onrechte heeft *de Boer* het kinine en het kinidine, naar aanleiding van de klinische toepassing bij het boezemfibrilleeren, een „therapeutisch paradoxon” genoemd. En juist het feit, dat de ervaring in het experiment heeft geleerd, dat de kinaderivaten, die het boezemfibrilleeren doen eindigen, anderzijds kamervibrilleeren kunnen doen ontstaan, was voor *de Boer* aanleiding om te protesteeren tegen de opvattingen van *Wenckebach* en *Winterberg* ¹⁹²⁾, die in hun boek aanraadden, bij de behandeling van het boezemfibrilleeren in de kliniek, door te gaan met de toediening van kinidine, ook wanneer het boezemfibrilleeren onder den invloed van de medicatie is overgegaan in het normale slagtempo.

De vermindering van de prikkelbaarheid van het hart gedurende de vergiftiging.

Volledigheidshalve worde hier met enkele woorden melding gemaakt van het verloop van de prikkelbaarheid van de hartspeer gedurende de vergiftiging met hydrokinidine. De minimum-sterkte van de prikkel, die noodig was om zoo vroeg mogelijk in de diastole, een extrasystole te kunnen opwekken, werd uitgedrukt in centimeters afstand tusschen de primaire en de secundaire klos van het inductorium van *Kronecker*, waarbij het aantal centimeters klosafstand dan omgekeerd evenredig is aan de gebruikte prikkelsterkte.

In 15 willekeurig gekozen experimenten was de gemiddelde beginwaarde, voor de injectie van het pharmacon: 11.5. Tijdens de vergiftiging daalde deze gemiddelde waarde tot 4.8 na 30 minuten en 3.5 na 60 minuten.

Evenals dat met de frequentie en met de refractaire periode het geval was, trad op den duur bij sommige experimenten een zeker herstel van het hart op, dat tot uitdrukking kwam in een vermeerderde prikkelbaarheid.

Het was bij de door mij verrichte experimenten nimmer noodig een sterkere prikkel toe te dienen dan geleverd kon worden door een accu van 4 volt, die de primaire stroomkring voedde, en een klosafstand van het inductorium van 0.1 cm.

§ 2. Tweede vergiftigingsstadium van de kamer.

In het eerste vergiftigingsstadium van de kamer blijft het normale slagtempo van het hart bewaard. De zich voordoende verschijnselen blijven beperkt tot tonusverlaging, verkleining van de hefhoogte, vermindering van de frequentie en toeneming van den duur van het refractairstadium. Dit laatste bepaalt nu het optreden van de rhythmestoornissen, die kenmerkend zijn voor het tweede vergiftigingsstadium van de kamer. In § 6 van hoofdstuk II hebben wij reeds uitvoerig uiteengezet hoe wij ons, op grond van de door *de Boer* verstrekte experimenteele gegevens, moeten voorstellen, hoe deze rhythmeveranderingen tot stand

komen. Kort samengevat komt deze verklaring neer op het volgende: de totale refractaire periode moet worden onderscheiden in twee gedeelten:

1e het periodisch refractairstadium d.i. de refractaire periode, die bij een kamercontractie behoort en door deze laatste wordt veroorzaakt;

2e het residu-refractairstadium d.i. datgene, dat na het periodisch refractairstadium nog aan de algehele restauratie van de hartspier ontbreekt.

Door vergiftiging van het hart met pharmaca die, naar gebleken is, het refractairstadium verlengen, wordt juist het residu-refractairstadium in duur vergroot. Zoodra de duur van het totale refractairstadium, voor de physiologische impulsen, grooter is geworden dan de duur van één sinusperiode, wordt de eerstvolgende sinusimpuls niet gevolgd door een kamersystole, een verlengde kamerpauze treedt dan op. Door deze verlengde pauze ontstaat een betere restauratie van de kamerspier, waardoor, voor de eerstvolgende systole, de duur van het residu-refractairstadium afneemt. Een ander gevolg van het betere herstel van de kamerspier, tijdens de verlengde pauze, is echter ook een verbeterde contractiliteit, waardoor de duur van het periodisch refractairstadium toeneemt. Overtreft de toeneming van den duur van het periodisch refractairstadium de afnemng van den duur van het residu-refractairstadium, dan is na de verlengde pauze, de duur van het totale refractairstadium weer grooter dan de duur van één sinusperiode, waardoor na een kamercontractie weer een extrapauze volgt. Op deze wijze komt dan plotseling het gehalveerde kamerrhythme tot stand.

Een voorbeeld hiervan zien wij in fig. 12, waarvan de curven 30

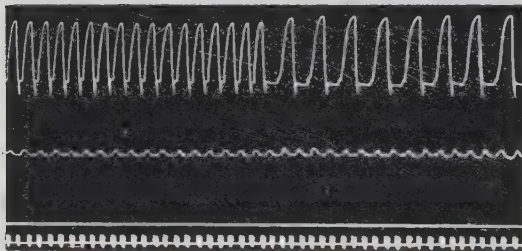


Fig. 12. 30 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Plotselinge overgang van het normale in het gehalveerde kamerrhythme.

minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker werden geregistreerd. Na 17 kamercontracties in het normale rythme, ontstaat een verlengde pauze, die het gehalveerde rythme inleidt, waarin de kamer blijft volharden. Deboezempulseeren hierbij in het voordien bestaande rythme verder.

Overtreft evenwel de afnemng van den duur

van het residu-refractairstadium, de toeneming in duur van het periodisch refractairstadium, dan wordt de duur van het totale refractairstadium kleiner dan de duur van één sinusperiode, tengevolge waarvan het normale rythme wordt hervat. Dit kan reeds na één extrapauze het geval zijn, waarbij dan na een reeks systolen in het normale rythme, de duur van het totale refractairstadium langzamerhand weer toeneemt, totdat het weer grooter is dan de duur van één sinusperiode, met als gevolg een extrapauze, enz. Op deze wijze komt de z.g. „groepvorming” tot stand. In het begin van elke groep is de metabole toestand van de kamer, blijkend uit de kortere duur van de totale refractaire periode, beter dan aan het einde ervan.

Het is ook mogelijk, dat eerst na één of meer kamersystolen in het gehalveerde rythme, het herstel van de kamerspier zoo groot is, dat het totale refractairstadium kleiner is geworden dan de duur van één sinusperiode, met hervatting van het normale rythme als gevolg. Beide mogelijkheden worden duidelijk toegelicht door de curven van fig. 13, die 30 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker werden geregistreerd.

Na 4 kamersystolen in het normale rythme, ontstaat een extra-pauze, waarna het normale rythme weer wordt hervat. Hierdoor

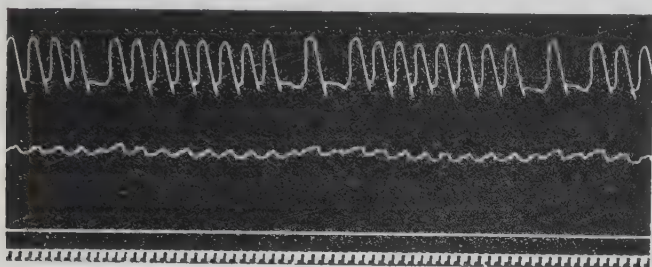


Fig. 13. 30 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Groepvorming.

ontstaat een groep van 8 kamersystolen, waarna weer een verlengde pauze optreedt. Het herstel van de kamerspier is na deze pauze nog niet voldoende: na een systole treedt weer een pauze op, waarin de restauratie van de kamerspier zoover vordert, dat het totale refractaire stadium van de eerstvolgende systole nu kleiner is dan de duur van één sinusperiode, zoodat deze systole weer een groep van 8 kamersystolen in het normale rythme inleidt.

Indien groepen van kamersystolen in het normale rythme afwisselend met meer dan een systole in het gehalveerde rythme voorkomen, spreekt men gaarne van „spontane rhythmewisseling”. Een voorbeeld hiervan zijn de curven van fig. 14, die 85 minuten na de injectie van 2 mgr.

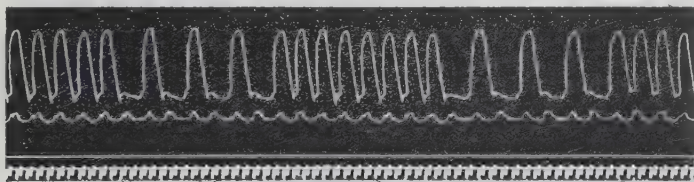


Fig. 14. 85 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Spontane rhythmewisseling.

hydrokinidine per gram kikker werden geregistreerd. Na vijf systolen in het normale rythme, volgen drie systolen in het gehalveerde kamer-rythme. Dit laatste gaat dan weer over in een groep van acht contracties in het normale rythme, waarna het totale refractairstadium dusdanig is verlengd, dat het gehalveerde rythme weer optreedt, gedurende hetwelk de kamerspier zich weer herstelt, waarop het normale rythme weer begint.

Naarmate de vergiftiging verder voortschrijdt, wordt het residu-refractairstadium steeds langer van duur, het herstel van de kamerspier gedurende de verlengde pauzen steeds geringer en de optredende verkorting van het refractairstadium door deze pauzen, steeds kleiner. Dit heeft tot gevolg, dat steeds sneller een verlengde kamerpauze te voorschijn komt, hetgeen dus beteekent, dat de groepen in het normale rythme steeds kleiner worden. Er ontstaan dan groepen van aan-

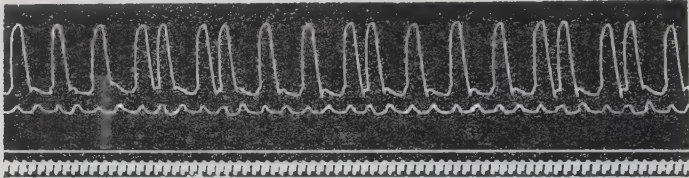


Fig. 15. 95 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Afwisselend gehalveerd rythme en bigemie van de kamer.

vankelijk b.v. vier, later drie, en weer later van twee systolen in het normale rythme. Van dit laatste geeft fig. 15, waarvan de curven van hetzelfde hart afkomstig zijn als die van fig. 14 en 95 minuten na de injectie werden geregistreerd, een voorbeeld.

Na drie kamercontracties in het gehalveerde rythme, volgt een bigeminusgroep, daarna weer een verlengde pauze waarop een bigeminus volgt, vervolgens twee kamersystolen in het gehalveerde rythme, een bigeminus, drie systolen in het gehalveerde rythme, een bigeminus, een extrapauze, weer een bigeminus en tenslotte het gehalveerde kamer-rythme. De boezems pulseeren inmiddels in het normale rythme verder.

Op deze wijze doorgaande, blijft het gehalveerde rythme tenslotte onveranderd bestaan, de kamer blijft hierin a.h.w. „gevangen”. Spontane veranderingen van het rythme komen dan niet meer voor. Toch kunnen wij in dit eentonige beeld nog wel verandering brengen en wel door middel van de kunstmatige rythmeöverzettingen, waarvan hieronder nog nader sprake zal zijn.

In de hier besproken veranderingen van het kamerrhythme hebben wij kunnen constateeren, dat het boezemrhythme onveranderd bleef be-

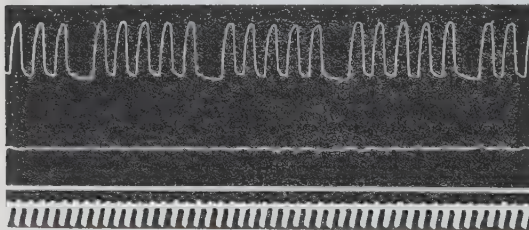


Fig. 16. 35 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Groepvorming van de boezems.

staan. Dit was in de meeste experimenten, die ik met door kinaderivaten vergiftigde harten heb verricht, het geval. Slechts een enkele maal traden veranderingen in het boezemrhythme primair op. Ook hiervan kunnen wij een voorbeeld geven en wel in fig. 16, waarvan ik de curven 35 minuten na de injectie van

2 mgr. hydrokinidine per gram kikker registreerde.

Hier zien wij ook groepvorming van de kamercontracties optreden, doch bij nadere beschouwing blijkt, dat deze groepvorming het gevolg is van primaire stoornissen in het boezemrhythme. Na drie boezemsystolen treedt een verlengde pauze op, gevolgd door een groep van vijf boezemsystolen, waarna hetzelfde weer wordt herhaald. De kamerspier volgt natuurlijk het rhythme van de boezems en vertoont dus dezelfde groepvorming.

Is de kamer eenmaal „gevangen” in het gehalveerde rhythme, dan is het mogelijk, dat dit urenlang blijft bestaan en dat er geen verdere veranderingen in het vergiftigingsbeeld optreden. Dit zag ik in de meeste gevallen van vergiftiging van het kikkerhart met de door mij onderzochte kinaderivaten.

Bij een aantal experimenten zagen wij het vergiftigingsbeeld zich verder ontwikkelen. Het residu-refractairstadium nam nog steeds in duur toe, totdat tenslotte het totale refractairstadium zoover was verlengd, dat het gehalveerde kamerrhythme niet gehandhaafd kon blijven, maar dat er nog een systole uitviel, zoodat op drie boezemsystolen één kamersystole volgde.

Voorbeelden hiervan zijn de curven van fig. 17, die 75 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker werden geregistreerd.

De kamer pulseert hier afwisselend in 2—1- en in 3—1-rhythme. Tenslotte bleef het 3—1-rhythme voortdurend bestaan. De vergiftiging

schreed echter nog steeds voort, het residu-refractairstadium werd nog steeds meer verlengd, totdat het totale refractairstadium dusdanig vergroot was, dat ook het 3—1-rhythme niet gehandhaafd kon blijven, doch nu en dan werd vervangen door het 4—1-rhythme. Dit

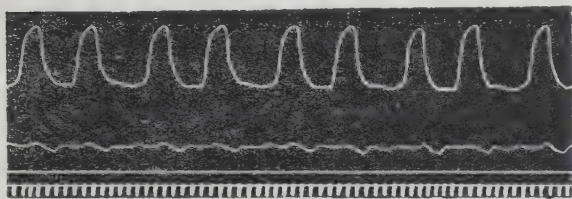


Fig. 17. 75 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Afwisselend 2—1- en 3—1-rhythme van de kamer.

is duidelijk zichtbaar in de curven van fig. 18, die van hetzelfde hart afkomstig zijn en 110 minuten na de injectie werden geregistreerd.

Zoowel in fig. 17 als in fig. 18 pulseeren de boezems nog steeds in het normale rhythme.

Indien zich in het eerste vergiftigingsstadium een alternans van de kamer voordoet, zien wij veelvuldig, dat deze een overgang vormt naar het gehalveerde rhythme. De kleine alternanssystolen worden steeds kleiner en kleiner. Tenslotte zijn zij verkleind tot de grootte van abortiefsystolen, totdat ook deze geheel verdwijnen en het gehalveerde kamerrhythme is ingetreden.

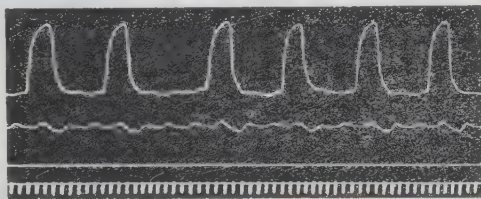


Fig. 18. 110 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Afwisselend 3—1- en 4—1-rhythme van de kamer.

Deze wijze van ontstaan van het gehalveerde rythme uit de kamer-alternans is ook zeer eenvoudig te verklaren. *De Boer* heeft met zijn electrocardiographische onderzoekingen onweerlegbaar bewezen, dat bij de alternans veelal een partieele asystolie van de kamer bestaat. Bij iedere tweede sinusimpuls, die de kamer bereikt, is een gedeelte van de kamer nog refractair; het andere gedeelte, waarin de refractaire periode reeds is geëindigd, contraheert dan en vormt aldus een kleine alternans-systole. In den loop van de vergiftiging wordt dit asystolische gedeelte van de kamer, waar dus de refractaire periode langer duurt dan bij het overige van de kamerspier, steeds grooter, met als gevolg, dat de kleine alternanssystolen steeds kleiner worden, totdat tenslotte het bij iedere tweede sinusimpuls asystolische kamergedeelte, de geheele kamerspier omvat zoodat het gehalveerde kamerrhythme dan moet optreden.

In mijn experimenten met de door mij onderzochte kinaderivaten, zag ik, zooals reeds werd vermeld, slechts een enkele maal een alternans van de kamer optreden. Deze ging evenwel niet spontaan in het gehalveerde kamerrhythme over, maar eerst na toediening van een extra-prikkel. Er zal dus hier niet nader worden ingegaan op deze wijze van ontstaan van het gehalveerde kamerrhythme. Volledigheidshalve werd hier slechts vermeld, hoe de kameralternans een overgang kan vormen van het eerste naar het tweede vergiftigingsstadium van de kamer.

Bij mijn experimenten zag ik veelal het gehalveerde kamerrhythme plotseling ontstaan (fig. 12), doch in zeer veel gevallen kon ik ook groepvorming waarnemen, waarbij de groepen in den loop der vergiftiging steeds kleiner werden.

Kunstmatige rythmeöverzetting.

Zooals wij hebben gezien, wordt het al of niet blijven bestaan van het gehalveerde kamerrhythme beheerscht door de verhouding van den duur van het totale refractairstadium tot den duur van één sinus-periode. *De Boer* ^{18, 19, 22)} heeft deze verhouding den naam: „relatieve duur van het refractairstadium” gegeven, waaronder hij dan verstaat

$$\text{het quotient: } \frac{\text{duur van het totale refractairstadium}}{\text{duur van één sinusperiode}}.$$

Is het relatieve refractairstadium grooter dan 1, dan treedt halveering van het kamerrhythme op. Zoodra deze waarde kleiner wordt dan 1, hervat de kamer het normale rythme. Wanneer de kamer eenmaal definitief in het gehalveerde rythme pulseert, dan blijft zij als het ware in dit rythme „gevangen”, er treden geen spontane wisselingen van het rythme op. *De Boer* kwam nu op het denkbeeld om dan toch nog kunstmatig rythmeveranderingen teweeg te brengen en wel door de breuk, die het relatieve refractairstadium voorstelt, kleiner te maken. Dit is natuurlijk op twee wijzen mogelijk: door vergrooting van den noemer van de breuk of door verkleining van den teller. Zooals wij reeds in § 6 van hoofdstuk II hebben besproken, is dit hem ook goed gelukt. Voor ons is op het oogenblik het meest van belang, die wijze van beïnvloeding van de grootte van het relatieve refractairstadium, waarbij verkleining van den teller van de breuk wordt beproefd. Dit beteekent dus dat het totale refractairstadium moet worden verkort, en men kan dit bereiken door

een der componenten, en wel het periodisch refractairstadium te verkorten. Hierbij maakt men gebruik van het door *de Boer* aan het licht gebrachte feit (zie § 4 hoofdstuk II) dat een kleine systole (dus ook een kleine extrasystole) ook een kortdurende refractaire periode bezit. Wekt men dan ook, op een bepaald moment van de diastole, een kleine extrasystole op, door middel van een inductieprikkel, toegediend aan de kamerbasis, dan gaat hiermede een kortdurend refractairstadium gepaard. De volgende sinusimpuls kan dan een kamercontractie opleveren, die ook weer klein zal zijn, omdat de voorafgaande pauze kort is, en dus weer een kortdurende refractaire periode zal bezitten. Hierdoor blijft het periodisch refractairstadium kort en bestaat de mogelijkheid, dat het totale refractairstadium korter duurt dan één sinusperiode, met als gevolg, dat het normale rythme begint en eenigen tijd blijft bestaan. Op deze wijze vormt men, door één inductieprikkel, tijdens het bestaande gehalveerde kamerrhythme, kunstmatig groepen van systolen in het normale rythme. Evenals bij de spontane groepvorming is de metabole toestand van de kamerspier aan het begin van elken groep beter dan aan het einde. Het periodisch refractairstadium neemt, gedurende deze groepen in het normale rythme, weer in duur toe, doordat de kamerspier zich gedurende de diastole steeds minder goed herstelt, totdat de duur van het totale refractairstadium weer grooter is geworden dan de duur van één sinusperiode, waardoor het gehalveerde rythme weer wordt ingeleid.

Een voorbeeld van een dergelijke kunstmatige rythmeöverzetting door één inductieprikkel, geven de curven van fig. 19, die afkomstig zijn van hetzelfde hart als die van fig. 12. Zij werden 34 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker geregistreerd.

De kamer pulseerde in het gehalveerde rythme en bleef daarin volharden. Door het toedienen van een inductieprikkel aan de kamerbasis, ontstond een kleine extrasystole, die op bovenvermelde wijze het normale rythme inleidde. Er

werd een groep van 19 kamersystolen in het normale rythme gevormd, waarna het gehalveerde kamerrhythme werd hervat. Gedurende dit alles bleven de boezems in het normale rythme pulseeren.

Het is duidelijk, dat bij de kunstmatige rythme-overzetting, de ontstane groepen van kamersystolen in het normale rythme, tij-

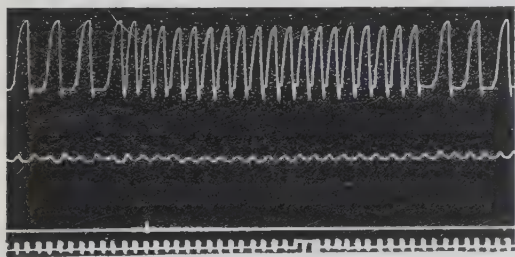


Fig. 19. 34 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Kunstmatige rythmeöverzetting.

dens het voortschrijden van de vergiftiging, steeds kleiner worden. Immers het residu-refractairstadium neemt onder den invloed van de vergiftiging steeds meer toe, totdat men ook door kunstmatige verkleining van het periodisch refractairstadium, den duur van het totale refractairstadium niet meer korter kan maken dan den duur van één sinusperiode. Het gelukt dan niet meer kunstmatige rythmeöverzetting tot stand te brengen, er ontstaan na de extraprikkel nog slechts extrasystolen.

Gebruik makend van de, door *de Boer* beschreven eigenschap, dat een kleine systole een kortdurend refractairstadium bezit en een groote systole een langer durend, moet het ook mogelijk zijn, het normale rythme door één inductieprikkel over te zetten in het gehalveerde. Wanneer de kamer nog in het eerste vergiftigingsstadium verkeert, waarbij het residu-refractairstadium al belangrijk is verlengd, maar nog niet zoozeer, dat het totale refractairstadium langer duurt dan één sinusperiode, kunnen wij door één inductieprikkel een extrasystole opwekken, die door een compensatoire pauze wordt gevolgd. De eerstvolgende systole zal groot zijn, tengevolge van de lange, voorafgaande pauze, en gaat gepaard met een langdurend periodisch refractairstadium. Het is dan mogelijk, dat op dat oogenblik het totale refractairstadium grooter is, dan de duur van één sinusperiode (de teller van de breuk is vergroot), waardoor het gehalveerde kamerrhythme optreedt en ook eenigen tijd gehandhaafd blijft, doordat de systolen blijvend zijn vergroot, als gevolg van de langer geworden pauzen. Na een zeker aantal systolen in het gehalveerde rythme, waarbij het totale refractairstadium langzamerhand weer in grootte afneemt, komt er een oogenblik, waarop het relatieve refractairstadium weer kleiner is geworden dan 1, waardoor het normale rythme weer wordt opgevat.

Een voorbeeld hiervan levert ons fig. 20, waarvan de curven 17 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker werden geregistreerd.

Het hart verkeerde in het eerste vergiftigingsstadium, boezems en kamer pulseerden in het normale rythme, zooals blijkt uit de eerste vijf kamersystolen van fig. 20. Door een inductieprikkel, toegediend aan de

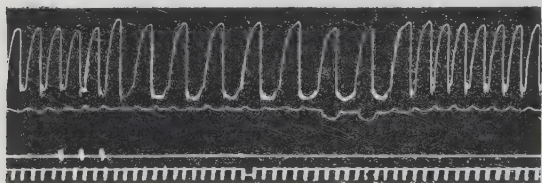


Fig. 20. 17 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Kunstmatige rythmeöverzetting.

kamerbasis, werd een extrasystole opgewekt, waarop een compensatoire pauze volgde. De volgende systole was onder den invloed van de voorafgaande pauze vergroot, had dus een grooter periodisch refractairstadium en leidde op de hierboven besproken wijze het gehalveerde kamerrhythme in, dat daarna nog gedurende zeven systolen gehandhaafd bleef om daarna plaats te maken voor het normale rythme. De boezems bleven gedurende deze kunstmatige rythmeöverzettingen van de kamer onveranderd in het normale rythme pulseeren. Dergelijke rythmeöverzettingen door één inductieprikkel, kon ik bij zeer veel experimenten tot stand brengen. Enkele andere aspecten ervan komen nog nader ter sprake, wanneer ik de experimenten beschrijf, die ik verrichtte met kikkerharten, die vergiftigd waren met andere, door mij gebruikte kinaderivaten.

„Gehäufte” extrasystolie.

Dat „gehäufte” extrasystolie niet alleen gedurende het eerste, maar ook gedurende het tweede vergiftigingsstadium kan voorkomen, moge

blijken uit de curven van fig. 21, welke waarneming hier slechts met enkele woorden wordt vermeld.

De curven van fig. 21 werden 40 minuten na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker geregistreerd. De kamer verkeerde toen in het tweede vergiftigingsstadium, de boezems pulseerden onveranderd in het normale rythme.

De figuur toont ons, hoe na de vijfde kamercontractie in het gehalveerde rythme, plotseling „gehäufte” extrasystolie optrad, waarop een verlengde pauze volgde. Vervolgens werd het gehalveerde kamerrhythme weer hervat. De boezems bleven in het bestaande rythme pulseeren. De mogelijkheid blijft echter bestaan van een andere

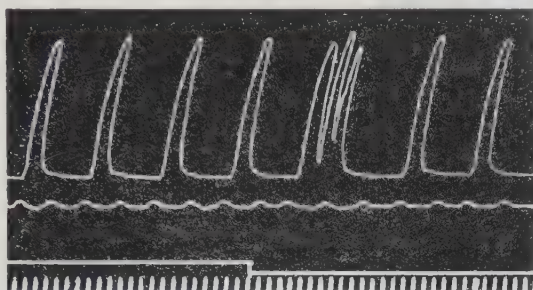


Fig. 21. 40 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. „Gehäufte” extrasystolie.

verklaring van het in fig. 21 optredende verschijnsel. Het is namelijk niet uitgesloten, dat de 6e kamersystole in deze figuur moet worden opgevat als een geïnterpoleerde extrasystole, die, omdat zij klein is, ook een kortdurend refractairstadium bezit, waardoor de 7e contractie onmiddellijk hierop kan volgen. Aan deze verklaring moet dan de veronderstelling worden verbonden, dat de duur van de refractaire periode van de 5e kamercontractie plotseling korter is geworden dan die van de voorafgaande kamersystolen. Verder moet men dan aannemen, dat deze geïnterpoleerde extrasystole spontaan optreedt, daar er geen inductieprikkel aan is voorafgegaan. De veronderstelling immers, dat een mechanische prikkel de oorzaak zou kunnen zijn, moet wel als zeer onwaarschijnlijk worden afgewezen. De eenigste in aanmerking komende mechanische prikkel zou de lichte druk kunnen zijn, die de aan de kamerbasis geplaatste prikkelelectrode zou kunnen uitoefenen. Waarom zou deze reeds gedurende 40 minuten aanwezige chronische prikkel nu eerst plotseling een extrasystolie veroorzaken?

Daar er ook geen oorzaken zijn aan te wijzen, waardoor de duur van de refractaire periode van de kamerspier plotseling gedurende het tweede vergiftigingsstadium van het hart, zou worden verkort, moeten deze verklaringsmogelijkheden als niet afdoende, worden verworpen. Het meest bevredigend blijft de het eerst aangenomen interpretatie: die van de „gehäufte” extrasystolie. Hieruit blijkt dus, dat ook tijdens het tweede vergiftigingsstadium een gefractioneerde toestand van de kamerspier kan bestaan. Deze waarneming komt ook overeen met het reeds eerder besproken verschijnsel, dat de verlenging in duur van het relatieve refractairstadium nog verder kan gaan, ook nadat zij reeds grooter is geworden dan 1 en de kamer dus in het gehalveerde rythme pulseert. Het gevolg hiervan was immers, dat de kamer in het 3—1- en later in het 4—1-rythme kon gaan contraheeren. Bij de „gehäufte” extrasystolie, zooals die tijdens het eerste vergiftigingsstadium van de kamer kan optreden, moeten wij ons voorstellen, dat de

duur van de refractaire periode voor verschillende gedeelten van de kamerspier niet gelijk is. Hetzelfde is blijkbaar mogelijk gedurende het tweede vergiftigingsstadium, wanneer de duur van de refractaire periode nog steeds in grootte toeneemt.

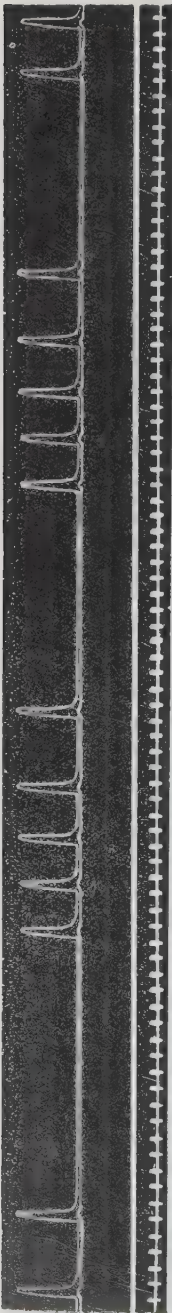


Fig. 22. 30 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. Groepen van Luciani.

§ 3. Derde vergiftigingsstadium van de kamer.

Kenmerkend voor het derde vergiftigingsstadium zijn de groepen van Luciani en de „vereinzelte” systolen. De kamer pulseert dan in groepen, die door lange pauzen van elkander zijn gescheiden. Deze pauzen worden ten slotte steeds langer, de groepen worden opgelost tot „vereinzelte” systolen.

Het door deze verschijnselen te onderscheiden derde vergiftigingsstadium, werd in mijn experimenten met kinaderivaten slechts zelden bereikt. De vergiftigde harten bleven meestal in het tweede vergiftigingsstadium verder pulseeren, totdat het experiment werd beëindigd. Slechts bij de vergiftigingsbeelden van het hart met hydrokinidine, trad eenige malen het derde vergiftigingsstadium op.

Zonder ons teveel te verdiepen in theoretische uiteenzettingen, op grond van de literatuur betreffende de groepen van Luciani, zij hier alleen vermeld, dat de Boer⁴²⁾ verschillende vormen van deze groepen heeft beschreven:

- a) het geheele hart pulseert in het normale slagtempo gedurende de groepen (op iedere boezemcontractie volgt een kamersystole), in de pauzen staat het geheele hart stil.
- b) het geheele hart pulseert in het normale slagtempo gedurende de groepen, in de pauzen pulseeren de sinus venosus en de boezems door.

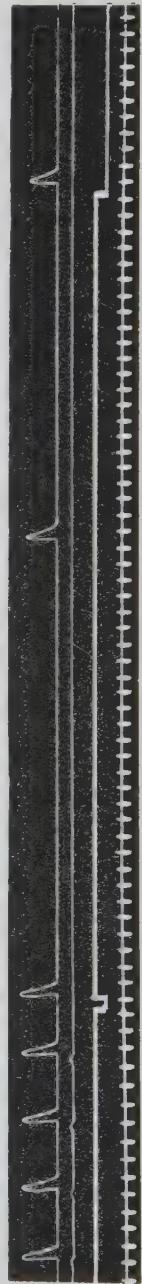


Fig. 23. 22 min. na de inj. van 2 mgr. hydrokinidine per gr. kikker. „Vereinzelte” systolen.

- c) het hart pulseert in het A-V-rhythme gedurende de groepen, in de pauzen staat het geheele hart stil.
- d) het hart pulseert aanvankelijk in het normale slagtempo gedurende de groepen, maar gaat over in het A-V-rhythme, in de pauzen staat het geheele hart stil.

Alleen de eerste der vier door *de Boer* beschreven vormen heb ik kunnen waarnemen.

Fig. 22 toont de curven van een kikkerhart, die 30 min. na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker werden geregistreerd. Tijdens de groepen van *Luciani* volgt op iedere boezemcontractie een kamersystole (de boezemsystolen werden tengevolge van een fout in de techniek iets te ver naar rechts geregistreerd, waardoor de figuur den indruk kan maken van A-V-rhythme), waarbij de pauzen tusschen de contracties steeds langer worden. Tijdens deze pauzen tusschen de groepen, stond het geheele hart stil.

Een voorbeeld van „vereinzelte” systolen levert ons figuur 23, waarvan de curven 22 min. na de injectie van 2 mgr. hydrokinidine per gram kikker werden geregistreerd. Het hart pulseerde in groepen van *Luciani* en wel van de, als bij a. aangegeven vorm. Een gedeelte van een dergelijke groep is links in fig. 23 zichtbaar. Daarna volgde een langdurige pauze, dan, zonder een voorafgaande boezemsystole een „vereinzelte” kamersystole, een lange pauze en dan weer een „vereinzelte” systole.

Daar ik bij mijn experimenten het derde vergiftigingsstadium slechts in enkele gevallen bereikte, beschik ik niet over voldoende materiaal om nader op deze belangwekkende vergiftigingsbeelden in te gaan.

HOOFDSTUK V.

De werking van hydrokinine op het hart.*)

De hieronder te beschrijven experimenten werden verricht met kikkerharten, die vergiftigd waren door middel van hydrokinine. Hierbij waren de proefvoorwaarden volkomen gelijk aan die, welke in hoofdstuk IV voor de experimenten met hydrokinidine werden genoemd. De resultaten mogen dus zonder meer worden vergeleken met de daarbij verkregene en met die, welke door *Brouwer* werden vermeld.

In het algemeen bleek het noodzakelijk om, ter veroorzaking van rhytmestoornissen binnen 60 minuten na de injectie, een dosis te gebruiken van 1 mgr. hydrokinine per gram kikker. Bij alle experimenten werd gebruik gemaakt van het goed oplosbare zoutzure zout.

Het vergiftigingsbeeld kon, evenals bij hydrokinidine, worden verdeeld in 3 stadia, waarbij dient te worden opgemerkt, dat ik het derde vergiftigingsstadium met hydrokinine nooit kon bereiken.

§ 1. Eerste vergiftigingsstadium van de kamer.

Gedurende het eerste vergiftigingsstadium van de kamer wordt iedere sinusimpuls gevolgd door een contractie van de boezems en van de kamer. De tijdens dit stadium optredende verschijnselen waren ook hier:

1. verlangzaming van het slagtempo,
2. verlenging van den duur der refractaire periode van de kamerspier.
3. geringe tonusverlaging,
4. vermindering van de prikkelbaarheid van het hart.

Verlangzaming van het slagtempo.

In de meeste gevallen begon de verlangzaming van het slagtempo reeds in de eerste tien minuten na de injectie van hydrokinine. De omvang van de frequentievermindering komt goed tot uiting in de onderstaande tabel 3, die werd samengesteld uit een aantal willekeurig gekozen experimenten.

De gemiddelde frequentievermindering blijkt hier na 40 minuten 36 % te bedragen, terwijl zij na 60 minuten 44 % was. *Brouwer* schrijft in zijn dissertatie, een frequentievermindering door hydrokinine na 30 min. van gemiddeld 64.7 % te hebben gevonden. Deze waarde is dus, evenals bij het hydrokinidine het geval was, veel hooger dan door mij als resultaat van mijn experimenten werd geconstateerd. Wellicht is ook hier de oorzaak van het verschil te vinden in het veel

*) Deze experimenten werden in de maanden April en Mei 1941 verricht bij een gemiddelde temperatuur van 16° C.

kleiner aantal experimenten, waarop zijn berekening steunt; andere aanwysbare oorzaken zijn niet te vinden, tenzij wellicht temperatuursinvloeden hierbij een rol hebben gespeeld. *Brouwer* heeft ons echter hieromtrent geenerlei gegevens verschaft. Men moet echter altijd rekening

TABEL 3.

Vermindering der hartfrequentie door hydrokinine.

No. exp.	Freq. voor injectie	Frequentie na injectie (aantal systolen per 10 sec.), minuten na injectie.												Freq. verm. na 30 m. in %	Freq. verm. na 60 m. in %
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
6a	5,75	5,50	5,0	4,75	4,0	4,0	3,50	3,25	3,0					40	
6b	7,25	7,0	6,25	6,25	5,75	5,25	5,25	4,50	4,0					28	
7a	6,25	6,25	5,0	4,75	4,75	4,75	4,50	4,50	4,25	4,25	4,25	4,25	4,0	28	36
7b	5,0	5,50	5,0	5,0	5,0	5,0	4,50	4,25	4,0	3,75	3,75	3,75	3,75	10	25
8a	7,0	7,0	6,50	6,0	5,0	4,50	4,50	4,0	3,50	3,50	3,0	3,0	3,0	36	57
8b	7,0	6,50	6,0	5,0	4,50	4,0	3,75	3,75	3,50	3,75	3,75	4,0	4,0	46	43
9	7,0	6,50	6,25	6,0	4,50	4,25	4,0	3,50	3,25	3,25	3,25	3,0	3,0	43	57
10	5,75	5,0	4,0	3,75	3,50	3,25	3,25	3,0	2,50	2,75	2,75	2,75	2,50	44	57
11	6,75	7,0	6,75	5,50	5,0	4,75	4,25	4,0	3,75	3,75	3,75	3,50	3,50	37	48
12	5,50	6,0	5,75	4,50	4,50	4,0	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,50	32	36
13	6,0	5,75	5,75	5,50	4,75	4,50	4,50	4,25	4,25	4,25	4,50	4,75	4,50	25	25
14	5,25	5,0	4,50	3,25	3,0	3,0	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,75	52	48
15	4,75	4,50	4,0	3,50	3,25	3,0	2,75	2,75	2,50	2,50	2,25	2,25	2,25	42	43
16	6,0	5,50	5,50	5,25	5,0	4,50	3,75	3,75	3,50	3,25	3,25	3,25	3,25	37	46
17	4,75	4,75	4,75	4,0	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	3,25	3,25	27	32
18a	6,25	5,25	4,25	3,50	3,0	2,75	2,50	2,50	2,50	2,50	2,25	2,25	2,25	60	64
21	5,0	5,0	4,50	4,0	3,75	3,50	3,50	3,50	3,50	3,25	3,25	3,0	3,0	30	40
22	5,75	4,75	4,0	3,50	3,0	2,75	2,75	2,50	2,50	2,25	2,25	2,25	2,50	52	57
23	6,50	6,50	6,50	6,0	5,75	5,50	5,0	5,0	4,0	4,50	4,50	4,25	4,25	23	35
24	6,25	6,25	6,0	5,50	5,0	4,75	4,25	4,0	4,0	3,75	3,50	3,25	3,25	32	48
Gemiddelde frequentievermindering na 30 minuten														36	0
Gemiddelde frequentievermindering na 60 minuten														44	0

houden met het feit, dat de uitkomsten van proeven met kikkerharten veelal zeer uiteenloopen (hetgeen ook zichtbaar is in de door mij samengestelde tabellen) zoodat men, uitgaande van een klein aantal in het experiment gevonden getallen, zeer wel heel andere waarden kan berekenen, dan wanneer men van b.v. een tweemaal zoo groot aantal getallen uitgaat.

In enkele experimenten trad in de eerste tien minuten na de injectie van hydrokinine, een vermeerdering van de hartfrequentie op, als gevolg van de aanvankelijk prikkelende werking van het pharmacon op het hart, die dan later werd overheerscht door den verlammenen invloed.

Bij verlangzaming van het slagtempo, behoort de hefhoogte der kamersystolen grooter te worden. Dit was in een gedeelte der experimenten ook wel het geval, maar in de meerderheid der gevallen trad een geringe verkleining van de hefhoogte op. Dit beteekent dus, dat in werkelijkheid de hefhoogte in het algemeen was afgenomen. De verklaring moet hier, evenals dat bij hydrokinidine het geval was, waar-

schijnlijk worden gezocht in een direct toxischen invloed van het medicament op de hartspiervezels, waardoor de contractiliteit vermindert. Een nader onderzoek van het geïsoleerde hart, pulseerend in een opgedrongen rythme, zou hierin nadere opheldering kunnen brengen.

In een aantal experimenten (zie tabel 3) zag ik de aanvankelijk verminderde hartfrequentie in den loop van de vergiftiging weer vermeerderen. Er trad dus een zeker herstel van het hart op. In enkele gevallen (b.v. exp. No. 22) ging dit herstel zoover dat ik, als maar lang genoeg werd gewacht, bij sommige harten, die in het gehalveerde rythme waren gaan pulseeren (bij dit voorbeeld na 55 min.), langzamerhand weer spontane rhythmewisseling zag optreden, terwijl tenslotte het normale rythme weer intrad en het slagtempo werd verhoogd (dit laatste was in het genoemde voorbeeld na 120 min. het geval).

Verlenging van de refractaire periode van de kamerspier.

In de meeste gevallen bleek de refractaire periode van de kamerspier reeds 10 min. na de injectie van hydrokinine duidelijk te worden

TABEL 4.

De verlenging van den duur der refractaire periode van de kamerspier door hydrokinine.

No. exp.	Refr. per. v. inj. in sec.	Duur van de refractaire periode in seconden, minuten na injectie.												Verl. refr. per. na 30 min. in %	Verl. refr. per. na 60 min. in %
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
6a	1	1	2	2 $\frac{1}{2}$	3	3	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$					200	
6b	1	1	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	2	2	2 $\frac{1}{2}$					75	
7a	1	1	1	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$	2	2	2	2	2	2	2	75	100
7b	1	1	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1	1 $\frac{3}{4}$	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	75	150
8a	1	1	1	1	1	1 $\frac{1}{4}$	2	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	3	3	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	100	250
8b	1	1	2	2	2	2 $\frac{1}{2}$	3	3	3	3	3	3	3	200	125
9	1	1	1	1	1	2	2	2 $\frac{1}{2}$	3	3	3	3	3	150	200
10	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	3	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{3}{4}$	4	4	4	4	4	4	200	225
11	1	1	1	1	1	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$	2	2 $\frac{1}{2}$	3	50	200
12	1	1	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2	2	2	2	2	2	2	100	100
13	1	1	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	50	75
14	1	1	1	1 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	3	3	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	4	4	4	4	250	275
15	1	1	1	1 $\frac{1}{2}$	2	2 $\frac{1}{2}$	3	3	3	3	3	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	200	250
16	1	1	1	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	2	2	2 $\frac{3}{4}$	2 $\frac{3}{4}$	3	4	4	4	175	300
17	1	1	1	1	1 $\frac{1}{2}$	2	2	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{3}{4}$	3	3	3	150	200
18a	1	1	1	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$	2	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{3}{4}$	2 $\frac{3}{4}$	3	3	150	200
21	1	1	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	3	3	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	150	250
22	1	1	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	300	275
23	3 $\frac{3}{4}$	3 $\frac{3}{4}$	3 $\frac{3}{4}$	1	1	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	2	66	166
24	1	1	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	2	2 $\frac{1}{2}$	50	125
Gemiddelde verlenging der refractaire periode in 30 minuten														133 0/0	
Gemiddelde verlenging der refractaire periode in 60 minuten														192 1/2 0/0	

verlengd. Teneinde een extrasystole met dezelfde minimale prikkelsterkte te kunnen opwekken, moest de inductieprikkel steeds later in de diastole worden toegediend. Gelukte dit in het geheel niet meer, ten-

gevolge van de verminderde prikkelbaarheid van het hart, dan moest de prikkel worden versterkt, de afstand tusschen de beide klossen van het inductorium werd dan verminderd.

De uitkomsten van de bepalingen van de duur van het refractairstadium bij een willekeurig gekozen aantal experimenten, werden bijeen gebracht in tabel 4. De gemiddelde verlenging van den duur der refractaire periode bedroeg na 30 minuten 133 %, na 60 minuten $192\frac{1}{2}$ %. Het door *Brouwer* in zijn dissertatie opgegeven getal is in dit geval ook veel hooger n.l. $154\frac{2}{3}$ % na 30 minuten.

De duur van de refractaire periode nam ongeveer 10 minuten na de injectie van het pharmacon langzaam en regelmatig toe. In enkele gevallen kwam bij deze experimenten eveneens een zeker herstel van de kamerspier tot uiting als een verkorting van den duur van het refractairstadium.

Als de duur van de refractaire periode nog maar weinig was verlengd, kon ook na de vergiftiging van het hart door hydrokinine, gemakkelijk het experiment van *de Boer* en *Dastre* worden verricht, hetgeen dan dezelfde beelden opleverde als voor hydrokinidine in Fig. 1, 2 en 3 werd beschreven.

Tonusverlaging.

De tonusverlaging, die ik bij de door mij gebruikte doseering van 1 mgr. hydrokinine per gram kikker zag optreden, was zeer gering en ontwikkelde zich langzamerhand in het verloop van de eerste 20 minuten na de injectie van het pharmacon. Bij het uitmeten van de curven bleek de daling van de grondlijn van de ventrikelcurven in een tijdsverloop van 15 minuten niet meer dan $\frac{3}{4}$ cm. te bedragen.

Bijzondere vormen van extrasystolie, kameralternans, periodiek inaequale hartwerkzaamheid, „gehäufte“ extrasystolie of kamervibrilleeren zag ik na vergiftiging van het kikkerhart met hydrokinine nooit optreden.

Vermindering van de prikkelbaarheid van het hart gedurende de vergiftiging.

De beïnvloeding van de prikkelbaarheid van het hart was na de injectie van hydrokinine veel minder sterk dan na die van hydrokinidine en ontwikkelde zich ook langzamer. De gemiddelde beginwaarde bij 20 willekeurig gekozen experimenten bedroeg vóór de injectie van het pharmacon 8.9. Dit is dus het aantal centimeters afstand tusschen de beide klossen van een inductorium van *Kronecker*, dat werd gevoed door een 4 volts accu. De prikkelsterkte was dus omgekeerd evenredig aan dit getal en stelt voor: de minimale prikkelsterkte, die noodig was om een extrasystole zoo vroeg mogelijk in de diastole te kunnen opwekken, waarbij de electrode in de A-V-groef was geplaatst. Dit getal bedroeg na 30 min. 7.5, de prikkelbaarheid was dus slechts weinig gedaald. Na 60 min. was de gemiddelde klosafstand 6.3 cm. In vergelijking met de, met hydrokinidine verkregen resultaten, blijkt dus duidelijk, dat hydrokinine de prikkelbaarheid van het hart in veel mindere mate verlaagt dan hydrokinidine. In enkele experimenten herstelde de prikkelbaarheid van het hart zich weer gedurende het experiment, zoodat de klosafstand kon worden vergroot.

§ 2. Tweede vergiftigingsstadium van de kamer.

Het tweede vergiftigingsstadium van de kamer, dat wordt gekenmerkt door het optreden van rhythmestoornissen, vertoonde in vergelijking met de experimenten met door hydrokinidine vergiftigde harten geen bijzonderheden. Het tweede stadium begon meestal met het optreden van groepvorming, tengevolge van het nu en dan uitvallen van kamersystolen. Deze groepen werden in den loop der vergiftiging steeds kleiner van omvang, de kamerspier kon zich dus steeds moeilijker herstellen, totdat tenslotte het gehalveerde kamerrhythme optrad. Nu en dan ontstond nog spontane rhythmewisseling, totdat dit ook niet meer geschiedde en de kamer in het gehalveerde rhythmme bleef gevangen en daarin urenlang kon pulseeren. Waar deze rhythmeveranderingen reeds werden beschreven en verklaard bij de experimenten, die betrekking hadden op de vergiftiging van het hart met hydrokinidine, zal op deze verschijnselen niet verder worden ingegaan. Voor de verklaring van deze fenomenen zij verwezen naar hoofdstuk IV.

In de meerderheid der experimenten bleven, gedurende de veranderingen in het kamerrhythme, de boezems in het gewone rhythmme pulseeren. Slechts in enkele gevallen waren de optredende storingen van het normale kamerrhythme te wijten aan primaire veranderingen van het boezemrhythme. De verklaring hiervan is te vinden in het feit, dat de relatieve duur van het refractairstadium van de kamer veel grooter is dan die van de boezems. Deze waarde wordt wat de boezems betreft, eerst in een veel later stadium van de vergiftiging grooter dan 1.

Kunstmatige rhythmeeöverzettingen.

Wanneer de kamer sedert eenigen tijd in het gehalveerde rhythmme pulseerde, en geen spontane rhythmewisselingen meer vertoonde, doch a.h.w. was „gevangen” in het gehalveerde rhythmme, bleek het ook hier mogelijk, door het toedienen van één inductieprikkel op een bepaald tijdstip in de diastole, dit gehalveerde rhythmme kunstmatig over te zetten in het normale, geheel op dezelfde wijze als dit bij vergiftiging van het hart met hydrokinidine kon worden gedaan. Omgekeerd was het eveneens mogelijk, het normale rhythmme in het gehalveerde of in bi- of trigeminus over te zetten. In hoofdstuk IV werd reeds het een en ander vermeld omtrent den theoretischen achtergrond van deze experimenten. Toch werd daar nog geen melding gemaakt van een factor, die bij het verichten van deze rhythmeeöverzettingen een belangrijke rol speelt n.l. het tijdstip in de diastole, waarop men de prikkel toedient. Deze experimenten gelukken n.l. alleen, indien men de extraprikkel op een bepaald tijdstip van de diastole toedient. Dit vraagstuk werd door de Boer onder oogen gezien en aan de hand van de door hem verrichte experimenten verklaard. Wendt men de extraprikkel op een zeer vroeg tijdstip van de diastole aan, dan ontstaat of geen, of slechts een zeer kleine extrasystole. Is geen extrasystole het gevolg, dan blijft het gehalveerde rhythmme bestaan. Ontstaat een zeer kleine extrasystole, dan is een lange pauze het gevolg. De hierop volgende systole is dan groot en heeft een langdurend periodisch refractairstadium, zoodat het resultaat is, dat het gehalveerde rhythmme in dit geval eveneens blijft bestaan.

Dient men de inductieprikkel op een laat tijdstip van de diastole toe, dan is de ontstaande extrasystole groot en heeft een langdurend periodisch refractairstadium, zoodat de volgende impuls de kamer tijdens dit refractairstadium bereikt: de rythmeöverzetting mislukt dan.

Voor het overzetten door middel van één inductieprikkel van het normale rythme in het gehalveerde, geldt, *mutatis mutandis*, hetzelfde. Ook bij deze experimenten moet de extraprikkel op een zeer bepaald tijdstip van de diastole worden toegediend. Dat het ook mogelijk is het normale rythme over te zetten in een bigeminie, wordt goed geïllustreerd door de curven van fig. 24.

Deze curven werden 70 minuten na de injectie van 1 mgr. hydrokinine per gram kikker geregistreerd. Na twee kamersystolen werd

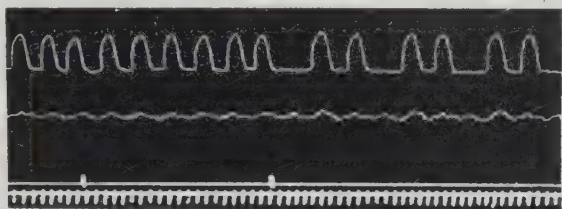


Fig. 24. 70 min. na de inj. van 1 mgr. hydrokinine per gr. kikker. Kunstmatige rythmeöverzetting.

een extraprikkel aan de A-V-groef toegediend, waardoor slechts een extrasystole ontstond. Na 5 systolen werd weer een extraprikkel toegediend. Er ontstond een extrasystole, waarop een lange pauze volgde, die de bigeminie inleidde. Het hart bleef gedurende geruimen tijd in dit rythme pulseeren, om tenslotte weer in het normale rythme over te gaan.

§ 3. Derde vergiftigingsstadium van de kamer.

Het derde vergiftigingsstadium zag ik bij vergiftiging van kikkersharten met hydrokinine nooit optreden, zoodat hierover niet nader behoeft te worden gesproken.

HOOFDSTUK VI.

De werking van acetylkinidine op het hart. *)

Over de werking van het acetylkinidine op het hart is mij, uit de mij momenteel ten dienste staande literatuur alleen de publicatie van *Okamoto* ¹⁴⁵⁾ bekend geworden, die, zooals reeds werd vermeld, zijn experimenten met het geïsoleerde kikkerhart verrichtte, waaraan hij het effect naging van een wisselend K- en Ca-gehalte van de doorstrooingsvloeistof op de acetylkinidinevergiftiging van het hart. Bij directe inspectie van het hart van een kikvorsch, waarbij hij 1 mgr. acetylkinidine in de dijlymphzak had ingespoten, zag hij duidelijk een „wormvormige” kamerperistaltiek optreden, terwijl een partieele kamerasystolie kon worden geconstateerd. Zonder registratie van de ventrikelcurven is het echter niet zonder meer bij de directe inspectie van het hart uit te maken of de waargenomen kamerperistaltiek op een alternans van de kamer of op een ander verschijnsel berust, waarvan een gefractioneerde toestand van de kamerspier de oorzaak is, b.v. „gehäufte” extrasystolie. *Okamoto* besluit evenwel, dat het door hem bij het kikkerhart in situ waargenomene, kameralternans is geweest, naar analogie van hetgeen hij bij het geïsoleerde hart zag. Het kwam mij daarom gewenscht voor, een aantal experimenten te verrichten met het dubbel gesuspenderde kikkerhart in situ, dat was vergiftigd door acetylkinidine en acetylkinine. De hierbij gebruikte methodiek was geheel gelijk aan die, welke ik toepaste bij het onderzoek van de werking van hydrokinidine en van hydrokinine op het hart. Voor deze experimenten werd evenals in de voorafgaande uitsluitend gebruik gemaakt van *Rana esculenta*, die ook door *Okamoto* werd gebezigd. Wanneer ik op deze wijze alternans van de kamer had kunnen opwekken, dan hadden de experimenten van *Okamoto* kunnen worden herhaald met electrocardiographische registratie van de actiestroom van het hart in situ, waarbij dan de, bij alternans aanwezige partieele kamerasystolie (*de Boer*) objectief aangetoond had kunnen worden. Zonder nu reeds vooruit te loopen op de nog te beschrijven resultaten van mijn experimenten, moge reeds nu worden vermeld, dat ik in geen der door mij verrichte experimenten kameralternans zag optreden, zoodat het mij voorkwam, dat electrocardiographisch onderzoek niet noodzakelijk was.

Het bleek, dat de toxiciteit van acetylkinidine veel grooter was dan die van hydrokinidine of van hydrokinine. Reeds met een dosis van 0.1 mgr. per gram kikker, ontstonden binnen 60 minuten rhythmestoornissen. De toxiciteit was dus minstens $20 \times$ grooter dan die van hydrokinidine.

*) Deze experimenten werden in de maanden Juni en Juli 1941 verricht bij een gemiddelde temperatuur van 16° C.

Bij alle experimenten maakte ik, evenals *Okamoto*, gebruik van het goed oplosbare zoutzure zout.

Ook hier kon de, door *de Boer* gegeven verdeling van het intoxicatiebeeld worden toegepast, waarbij echter dient te worden opgemerkt, dat ik met acetylkinidine nimmer het derde vergiftigingsstadium zag optreden.

§ 1. Eerste vergiftigingsstadium van de kamer.

Tijdens het eerste vergiftigingsstadium van de kamer blijft het normale rythme bewaard. Iedere sinusimpuls wordt gevolgd door een contractie van de boezems en van de kamer. De optredende veranderingen waren:

1. verlangzaming van het slagtempo,
2. verlenging van den duur der refractaire periode van de kamerspier,
3. geringe tonusverlaging,
4. vermindering van de prikkelbaarheid van het hart.

Verlangzaming van het slagtempo.

De verlangzaming van het slagtempo trad in de meeste gevallen reeds in de eerste 10 minuten na de injectie van het pharmacon op. De omvang der frequentieverlaging komt goed tot uiting in de achterstaande tabel 5, die werd samengesteld uit de gegevens van een willekeurig gekozen aantal experimenten.

Hieruit blijkt, dat de frequentie slechts weinig verminderde onder den invloed van het ingespoten acetylkinidine. De gemiddelde vermindering van de hartfrequentie bedroeg na 30 minuten 12 %, en na 60 minuten $13\frac{1}{2}$ %. Deze waarden zijn dus meer dan de helft kleiner dan die wij bij de experimenten met hydrokinidine hebben gevonden. Daar bedroegen deze getallen resp. 25 % en 31 %. Met hydrokinine vonden wij resp. 36 % en 44 %. De beteekenis van deze geringe frequentievermindering, in verband met het vergiftigingsbeeld, zal nog nader ter sprake moeten komen.

In een aantal gevallen zagen wij ook hier aanvankelijk een prikkeling van het hart optreden, waarvan dan een hoogere frequentie het gevolg was, terwijl de verlammende werking van het pharmacon op het hart eerst later tot uiting kwam.

Ondanks de (geringe) frequentievermindering, was de hefhoogte gedurende deze experimenten afgenomen. De grootte van deze vermindering van de hefhoogte bedroeg $\frac{1}{5}$ tot $\frac{1}{3}$ van de grootte, die voor de vergiftiging kon worden gemeten. Ook hier is het waarschijnlijk, dat de contractiliteit vermindert door een direct toxischen invloed op de hartspiervezels.

In een niet onbelangrijk aantal gevallen werd de hartfrequentie, na een aanvankelijke daling, gedurende het experiment weer verhoogd. In één geval zelfs was de waarde na 60 minuten hoger dan vóór de vergiftiging (exp. No. 50). In verschillende experimenten kwamen bovendien tijdens de vergiftiging, opvallende schommelingen in de hartfrequentie voor, die bij de andere onderzochte kinaderivaten niet zoo

uitgesproken waren. Een verklaring voor deze verschijnselen is moeilijk te geven, daar men bij een onderzoek met het kikkerhart in situ altijd

TABEL 5.

Vermindering der hartfrequentie door acetylkini dine.

No. exp.	Freg. voor Injectie	Frequentie na injectie (aantal systolen per 10 sec.), minuten na injectie.											Freg. verm. na 30 m. in %	Freg. verm. na 60 m. in %	
		minuten na injectie.													
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55			60
47	7,75	7,50	7,0	6,50	6,50	6,0	6,25	6,75	6,50	6,50	6,50	6,50	6,75	19	13
49	8,0	8,0	7,0	6,50	6,50	6,50	6,50	6,0	5,75	5,75	6,0	6,0	6,0	19	25
48	7,50	8,25	8,50	7,75	7,75	7,50	7,25	7,25	7,75	7,75	7,50	7,50	7,50	3	0
50	7,50	7,25	7,25	7,25	7,25	7,25	7,25	8,50	8,25	8,25	8,0	8,0	8,0	3	6
51	9,50	9,0	8,75	8,75	8,75	8,75	8,75	8,50	8,50	8,50	8,50	8,25	8,25	8	13
52a	9,0	8,50	7,25	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	7,75	8	13
52b	11,25	10,0	9,5	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	11	11
53	7,75	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,75	7,75	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	0	3
54	5,50	5,25	5,0	5,0	5,0	4,75	4,75	4,75	4,75	5,0	5,0	5,0	5,0	14	9
55	5,75	5,50	5,25	5,0	5,0	5,0	4,75	4,75	4,0	4,50	4,50	4,50	4,25	17	26
56	5,75	4,75	4,50	4,0	3,50	3,75	4,0	3,50	3,75	4,0	4,0	4,0	4,0	30	30
57a	5,50	5,75	5,75	5,25	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	9	9
57b	5,0	5,0	5,0	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	4,75	5	5
59b	6,0	5,75	5,0	4,75	4,75	4,75	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	17	17
60	5,75	5,50	5,25	5,0	5,0	5,0	5,0	5,25	5,50	5,25	4,75	4,75	4,50	13	22
61	5,25	5,25	5,25	5,0	4,75	4,75	4,75	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	10	14
62	5,25	5,25	4,75	4,75	4,50	4,50	4,25	4,50	4,50	4,75	4,75	4,50	4,50	14	14
63	5,50	4,50	4,75	4,75	4,75	4,75	5,0	5,0	4,75	4,75	4,75	5,0	4,75	9	14
64	5,75	5,75	5,25	5,25	5,50	5,25	5,25	5,25	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	9	13
Gemiddelde frequentievermindering na 30 minuten														120%	
Gemiddelde frequentievermindering na 60 minuten														131%	

te maken heeft met enkele factoren, die men niet beheerscht, zooals b.v. de resorptie. Een nadere opheldering hiervan blijft daarom voorbehouden voor een onderzoek met geïsoleerde harten.

Verlenging van de refractaire periode van de kamerspier.

In de eerste tien minuten na de injectie van 0.1 mgr. acetylkini dine per gram kikker, bleek de refractaire periode van de kamerspier te

worden verlengd. In de onderstaande tabel 6 werden de desbetreffende gegevens van een willekeurig gekozen aantal experimenten bijeengebracht.

De gemiddelde verlenging van den duur van de refractaire periode bedroeg na 30 minuten 99 %, na 60 minuten 115 %. Deze waarden komen dus ongeveer overeen met die, welke wij bij de experimenten met hydrokinidine hebben gevonden.

TABEL 6.

De verlenging van den duur der refractaire periode van de kamerspier door acetylkinidine.

No. exp.	Refr. per. v. inj. in sec.	Duur van de refractaire periode in seconden, minuten na injectie.												Verl. der refr. per. na 30 min. in %	Verl. der refr. per. na 60 min. in %
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
49	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2	2	$\frac{1}{2}$	2	2	133	167
48	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	67	100
50	$\frac{3}{4}$	1	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	2	2	2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	133	133
51	$\frac{3}{4}$	1	1	1	1	1	1	1	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	33	100
52a	1	$\frac{1}{4}$	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	100	100
52b	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	33	33
53	$\frac{3}{4}$	1	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	1	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	25	50
54	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	75	75
55	1	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	2	2	2	2	2	75	100
56	1	$\frac{1}{4}$	2	$\frac{1}{4}$	3	3	3	3	3	3	3	3	3	200	200
57a	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2	2	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	125	125
57b	1	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	2	2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	125	125
59b	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2	2	2	2	2	2	2	2	2	100	100
60	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2	2	2	2	2	2	2	2	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	100	150
61	1	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	2	2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	100	150
62	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2	2	2	2	2	2	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2	2	166	166
63	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	100	100
64	1	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	2	2	2	2	2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	2	2	100	100
Gemiddelde verlenging der refractaire periode in 30 minuten														99 0/0	
Gemiddelde verlenging der refractaire periode in 60 minuten															115 0/0

Ook in deze experimenten nam in enkele gevallen de aanvankelijk verlengde duur van de refractaire periode in het verdere verloop van de vergiftiging weer af, als uiting van een zekere mate van herstel van de kamerspier, evenals dat bij de andere reeds besproken vergiftigingen van het hart met kinaderivaten het geval was. Nimmer echter werd de oorspronkelijke waarde, die voor de vergiftiging kon worden bepaald, weer bereikt.

Het experiment van de Boer en dat van Dastre gelukte bij de intoxicatie van het hart met acetylkinidine eveneens gemakkelijk in het eerste vergiftigingsstadium. Dit leverde dan dezelfde curven op als in fig. 1, 2 en 3 en behoeft dan ook niet wederom te worden besproken.

Tonusverlaging.

Bij een dosis van 0.1 mgr. acetylkinidine per gram kikker, zag ik regelmatig een geringe tonusverlaging optreden, die zich langzamerhand gedurende de eerste 20 minuten na de injectie van het pharmacon

ontwikkelde. De grondlijn van de ventrikelcurven bleek in een dergelijk tijdsverloop niet meer dan $\frac{3}{4}$ cm te zijn gedaald.

Okamoto deelt in de bespreking van de door hem verrichte experimenten met het geïsoleerde kikkerhart mede, dat hij regelmatig kameralternans zag optreden, wanneer het hart werd doorstroomd met oplossingen van acetylkinidine 1 : 75000 tot 1 : 400000. Bij het kikkerhart in situ heb ik evenwel na toediening van 0.1 mgr. acetylkinidine per gram kikker in de dijlymphzak, in geen enkel geval kameralternans zien optreden. Ook zag ik nimmer in den loop der vergiftiging bijzondere vormen van extrasystolie, periodiek inaequale hartwerkzaamheid, „gehäuften“ extrasystolie of kamerfibrilleren.

De vermindering van de prikkelbaarheid van het hart gedurende de vergiftiging.

Onder den invloed van acetylkinidine bleek de prikkelbaarheid van het hart sterk en snel af te nemen. De gemiddelde beginwaarde bedroeg in 18 willekeurig gekozen experimenten vóór de injectie van het pharmacon: 10.6. Dit is dus de afstand in cm. tusschen de beide klossen van het inductorium van *Kronecker*, waarmede de minimale prikkelsterkte, die noodig was om een extrasystole te kunnen opwekken, omgekeerd evenredig was. 30 min. na de injectie van acetylkinidine bedroeg dit getal 3.3. De prikkelbaarheid was dus in dit tijdsverloop sterk gedaald. Na 60 min. was het getal verminderd tot een gemiddelde waarde van 1.9. Vergelijken wij deze waarde met de bij de vergiftiging van het hart met hydrokinidine gevondene, dan blijkt de afneming van de prikkelbaarheid na de injectie van acetylkinidine nog grooter te zijn.

De afneming van de prikkelbaarheid was in deze experimenten blijvend. Nooit zag ik een herstel van het hart optreden in dien zin, dat de klosafstand weer vergroot kon worden, ten teken van een verbetering van de prikkelbaarheid.

§ 2. Tweede vergiftigingsstadium van de kamer.

De rhythmestoornissen, die voor het tweede vergiftigingsstadium van de kamer kenmerkend zijn, traden in de meeste gevallen van vergiftiging van het kikkerhart door acetylkinidine op in den vorm van een plotselinge overgang van het normale in het gehalveerde kamer-rhythme. Dit gehalveerde rhythme bleef dan eenigen tijd bestaan, veelal traden daarna spontane rhythmewisselingen op, totdat het gehalveerde rhythme onveranderd bleef voortduren. Verandering van het rhythme was dan nog eenigen tijd mogelijk door het toedienen van één extraprikkel op een bepaald tijdstip van de diastole aan de A-V-groeve. Het aantal gevallen, waarbij eerst groepvorming optrad, waarvan de groepen in het normale rhythme steeds kleiner werden en aldus een overgang vormden van het normale naar het gehalveerde kamer-rhythme, was veel kleiner in aantal. Een kameralternans als overgangsvorm tusschen het normale en het gehalveerde kamerrhythme zag ik, zooals reeds eerder werd medegedeeld, nimmer optreden.

Zooals wij reeds verschillende malen hebben vermeld, wordt het optreden van het tweede vergiftigingsstadium beheerscht door de ver-

lenging van het totale refractairstadium. Bij het doorlezen van de literatuur betreffende de vergrooting van de refractaire periode door verschillende medicamenten, zou men den indruk kunnen krijgen, dat de optredende verschijnselen moeten worden verklaard, door alleen te letten op de absolute verlenging van het (totale) refractairstadium. *De Boer* heeft er echter in verschillende publicaties op gewezen, dat het in deze niet gaat om de vergroote refractaire periode alleen, maar om de verhouding tusschen den duur van het totale refractairstadium en den duur van één sinusperiode. De juistheid van deze opvatting komt goed tot uiting bij de door mij verrichte experimenten met acetylkinidine. Zooals reeds werd vermeld, heeft dit medicament slechts betrekkelijk weinig invloed op het slagtempo, waarin het hart pulseert. De gemiddelde frequentievermindering bedroeg immers na 30 minuten 12 %, na 60 minuten 13½ %. Dit beteekent dus, dat de duur van één sinusperiode slechts weinig wordt verlengd. Bedenken wij nu, dat het relatieve refractairstadium = $\frac{\text{de duur van het totale refractairstadium}}{\text{de duur van één sinusperiode}}$, en

dat halveering van het kamerrhythme optreedt, wanneer deze waarde groter is dan 1, dan is het duidelijk, dat bij een slechts geringe vermeerdering van den duur van de sinusperiode, een betrekkelijk geringe vergrooting van den duur van het totale refractairstadium voldoende is om de rhythmestoornissen, die kenmerkend zijn voor het tweede vergiftigingsstadium te doen optreden. Bij de vergiftiging van het hart met hydrokinidine, bedroeg de frequentievermindering na 30 min. 25 %, na 60 min. 31 %, terwijl met hydrokinine deze getallen resp. 36 % en 44 % bedroegen. Hier werd dus de duur van één sinusperiode veel meer vergroot dan dit bij de vergiftiging van het hart met acetylkinidine het geval bleek te zijn. De relatieve duur van het refractairstadium wordt bij de intoxicatie door acetylkinidine gemakkelijker groter dan 1, doordat de noemer van de breuk slechts weinig, doch de teller van de breuk belangrijk wordt vergroot. Ik zag dan ook bij mijn experimenten met kikkerharten, die door acetylkinidine werden vergiftigd, het tweede vergiftigingsstadium vrij spoedig na de injectie van het pharmacon optreden. De tijd, die na de injectie verstreek, alvorens de rhythmestoornissen optraden, was veel korter dan bij de experimenten met hydrokinidine en met hydrokinine. Men kan dit resultaat eenigszins vergelijken bij die, welke *de Boer* beschreef bij zijn kunstmatige rhythmeeöverzettingen. *De Boer* heeft er immers op gewezen, dat men de relatieve duur van het refractairstadium op twee wijzen kan verkleinen en wel door den noemer van de breuk te vergrooten of door den teller te verkleinen. Het eerste bereikte hij, door het slagtempo van het hart te verlagen door middel van afkoeling van den sinus venosus. Hierdoor werd het bestaande gehalveerde kamerrhythme gemakkelijk omgezet in het normale rhythmie, hoewel in een langzamere frequentie, doordat als het ware iedere tweede sinusimpuls, die de kamer gedurende het refractairstadium bereikte, over dit refractairstadium werd heengeschoven. Verwarming van den sinus venosus, dus verkorting van den duur van één sinusperiode (frequentievermeerdering) was dan voldoende om het gehalveerde kamerrhythme weer te doen optreden. Dit is dus te vergelijken met het effect van acetylkinidine op het hart. Doordat het slagtempo van het hart betrekkelijk

weinig wordt verminderd, is een tamelijk geringe vergrooting van den duur van het totale refractairstadium voldoende, om het gehalveerde kamerrhythme te doen optreden.

Zooals wij reeds hebben besproken, is het totale refractairstadium opgebouwd uit twee elementen en wel het periodisch refractairstadium (d.i. de refractaire periode die bij iedere contractie behoort) en het residu-refractairstadium (d.i. datgene, dat nog aan het herstel van de kamerspier ontbreekt). Vragen wij ons nu af, welk onderdeel van het totale refractairstadium in den loop der vergiftiging dusdanig werd vergroot, dat de gemiddelde verlenging der totale refractaire periode na 30 min. 99 % en na 60 min. 115 % bedroeg, dan is het duidelijk hoe het antwoord hierop moet luiden. Daar de frequentie van het hart slechts betrekkelijk weinig wordt beïnvloed, worden de kamersystolen uit dien hoofde slechts weinig vergroot en het periodisch refractairstadium wordt dus ook slechts weinig grooter. Hierbij komt nog de directe invloed van het medicament op de hartspiervezels, waardoor de hefhoogte, de grootte der systolen dus, zelfs nog wordt verkleind. Daar immers vergrootte systolen ook één vergroot refractairstadium hebben, en zooals *de Boer* heeft aangetoond, het omgekeerde ook waar is, wordt het periodisch refractairstadium van de kamerspier in den loop der vergiftiging niet vergroot, eerder nog verkleind. De gevonden verlenging van den duur van de totale refractaire periode moet dus in dit geval wel voornamelijk berusten op een verlenging van den duur van het residu-refractairstadium.

Een fraai voorbeeld van de plotselinge spontane overgang van het normale in het gehalveerde kamerrhythme, geven de curven van fig. 25.

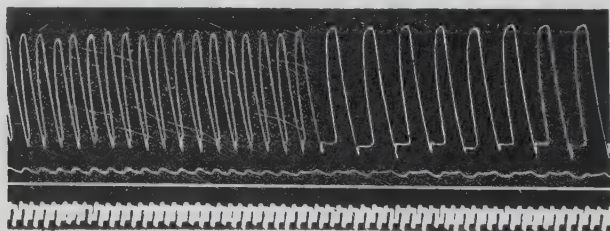


Fig. 25. 20 min. na de inj. van 0.1 mgr. acetylkinidine per gr. kikker. Spontane overgang van het normale in het gehalveerde kamerrhythme.

Deze curven werden 20 minuten na de injectie van 0.1 mgr. acetylkinidine per gram kikker geregistreerd. Kamer en boezems pulseerden aanvankelijk in het normale rythme, de hartfrequentie bedroeg op dat oogenblik 6.5 systolen in 10 seconden (voor de vergiftiging 7.75 systolen per 10 seconden). Na 17 systolen in het normale rythme, valt een kamersystole uit, waarmede dan het gehalveerde kamerrhythme begint, waarin de kamer verder blijft volharden. De boezems blijven daarentegen in het normale rythme pulseeren.

Evenals in fig. 12, 13 en 14 valt het in fig. 25 op, dat de kamersystolen in het gehalveerde rythme zooveel grooter zijn dan de systolen in het normale rythme. *De Boer* heeft als eerste, op grond van de door hem verrichte experimenten, den regel opgesteld, dat de grootte van een kamersystole bepaald wordt door drie factoren:

1. de grootte van de voorafgaande pauze,
2. de grootte van de voorafgaande pauze en de grootte der daaraan voorafgaande systole (of extrasystole),
3. het voorafgaande rythme der kamersystolen.

Wanneer nu het normale rythme in het gehalveerde overgaat, dan nemen de systolen in het gehalveerde kamerrhythme gewoonlijk van den beginne af aan in grootte toe, onder den invloed van de voorafgaande langere kamerpauzen, waardoor de kamerspier zich steeds beter herstelt.

Een goed voorbeeld hiervan is zichtbaar in de curven van fig. 26, die bovendien op fraaie wijze de mededeeling illustreeren dat, nadat de kamer in het gehalveerde rythme was gaan pulseeren, veelal kort daarna spontane rhythmewisseling optrad.

De curven van fig. 26 werden 57 minuten na de injectie van 0.1 mgr. acetylkinidine per gram kikker geregistreerd. De kamer pulseerde

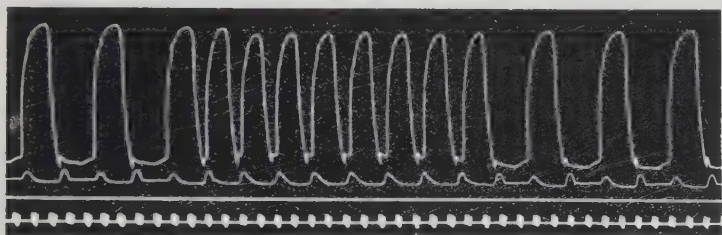


Fig. 26. 57 min. na de inj. van 0.1 mgr. acetylkinidine per gr. kikker. Spontane rhythmewisseling.

in het gehalveerde rythme. Na drie kamersystolen in dat rythme ontstond plotseling wederom het normale rythme, leverde een groep op van acht kamersystolen, waarop, na een verlengde pauze, het gehalveerde kamerrhythme weer werd hervat.

Bigeminus van de kamer is wel de kleinste groep kamersystolen, die afwisselend naast het gehalveerde rythme kan voorkomen. Een voorbeeld hiervan leveren de curven van fig. 27 (afkomstig van hetzelfde hart als die van fig. 26), die 53 minuten na de injectie van 0.1 mgr. acetylkinidine werden geregistreerd.

De kamer vertoonde bigeminie, na twee dergelijke groepen ontstond het gehalveerde rythme en na drie kamersystolen in dat rythme werd spontaan het normale kamerrhythme weer hervat.

In al deze gevallen bleven de boezems in het normale rythme pulseeren, hetgeen ook de regel was in alle met acetylkinidine verrichte experimenten.

Kunstmatige rythmeöverzetting.

Zooals dat altijd het geval is bij experimenten met kikkerharten, die vergiftigd zijn door stoffen, die de refractaire periode van de kamerspier verlengen, kan men, wanneer de kamer eenigen tijd in het gehalveerde rythme heeft gepulseerd en geen spontane rhythmewisselingen meer vertoont, door het toedienen van één extraprikkel aan de kamerbasis of aan de A-V-groeve, op een bepaald moment van de diastole, dit gehalveerde rythme kunstmatig overzetten in het normale. Deze kunstmatige rythmeöverzettingen kwamen reeds eenige malen ter sprake, toen de experimenten werden beschreven, die ik verrichtte met kikkerharten die vergiftigd waren met hydrokinidine of met hydrokinine. Ook wanneer de intoxicatie van het kikkerhart was veroorzaakt door acetylkinidine, gelukten deze experimenten zeer gemakkelijk. *De Boer* heeft er nu op gewezen, dat men deze rythmeöverzettingen door het toedienen van één extraprikkel, op twee verschillende momenten van de diastole kan veroorzaken. Men was gewend, een dergelijke extraprikkel, die dan een dubbel zoo snelle frequentie der kamerpulsaties bewerkstelligde, alleen aan het begin van de diastole toe te dienen, althans op een zoo vroeg mogelijk tijdstip van de diastole, en niet zoozeer aan het einde van de vrij lange pauzen, zooals deze in het gehalveerde kamerrhythme voorkomen. Wanneer men evenwel in het laatste gedeelte van de kamerpauze, of bij het begin van de boezemsystole na deze pauze, aan de kamer een extraprikkel toedient, dan wordt hierdoor eveneens het gehalveerde rythme overgezet in het twee maal zoo snelle normale.

Een voorbeeld hiervan is te zien in de curven van fig. 28, die 50 minuten na de injectie van 0.1 mgr. acetylkinidine per gram kikker werden geregistreerd.

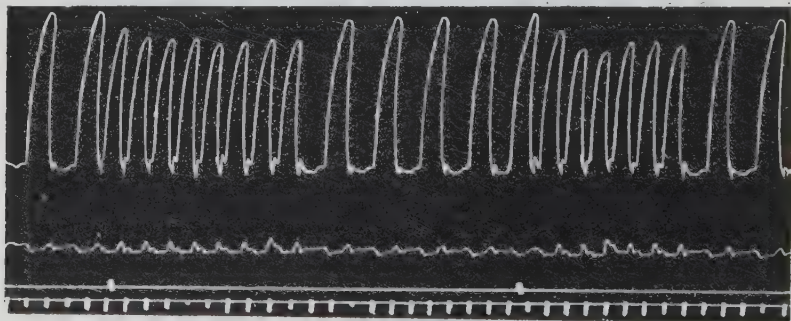


Fig. 28. 50 min. na de inj. van 0.1 mgr. acetylkinidine per gr. kikker. Kunstmatige rythmeöverzetting door toediening van één inductieprikkel op 2 verschillende tijdstippen van de diastole.

De kamer pulseerde in het gehalveerde rythme en het bleek nu mogelijk te zijn, op de twee genoemde wijzen, het normale rythme door één extraprikkel, te doen optreden. De eerste rythmeöverzetting kwam op de „gewone” wijze tot stand. In de diastole van een kamercontractie werd een extraprikkel aan de A-V-groeve toegediend, die een extrasystole van de kamer opleverde, die kleiner was dan de voorafgaande

systole in het gehalveerde rythme en dus gepaard ging aan een korteren duur van het periodisch refractairstadium. Het totale refractairstadium werd daardoor kleiner dan de duur van één sinusperiode en het normale rythme trad in. Dit bleef gedurende 7 systolen gehandhaafd, om na een pauze weer te worden vervangen door het gehalveerde kamerrhythme. Na vier kamersystolen in het gehalveerde rythme werd een extraprikkel op het einde van een kamerpauze toegediend. Hierdoor ontstond nu een extrasystole, die tamelijk groot was, juist doordat zij op het einde van de pauze werd opgewekt. Deze extrasystole trad iets vroeger op dan de normale systole van het gehalveerde kamerrhythme zou zijn verschenen. Nu valt bij de systolen van het gehalveerde kamerrhythme, iedere tweede boezemsystole op het einde van het systolisch plateau. Bij deze extrasystole valt de eerstvolgende boezemsystole op het einde der diastole van de kamercontractie en daardoor kon onmiddellijk daarop een kamersystole volgen, die tengevolge van de korte voorafgaande pauze klein was en op die wijze het normale rythme inleidde, dat gedurende zes kamersystolen werd gehandhaafd om daarna weer plaats te maken voor het gehalveerde kamerrhythme. Inmiddels bleven de boezems gedurende dit alles in het normale rythme pulseeren. Men kan dus het gehalveerde kamerrhythme kunstmatig overzetten in het tweemaal zoo snelle normale, door op twee plaatsen van de diastole met de, aan de kamerbasis geplaatste prikkelelectrode, in te grijpen.

Wanneer het normale rythme bestond en de kamer dus nog in het eerste vergiftigingsstadium verkeerde, was het omgekeerde ook mogelijk: door een extraprikkel toegediend op een bepaald moment van de diastole kon het normale rythme gemakkelijk worden overgezet in het gehalveerde. Dit leverde dan hetzelfde beeld op, dat werd beschreven naar aanleiding van fig. 24 en behoeft niet nader te worden besproken.

§ 3. Derde vergiftigingsstadium van de kamer.

Het is mij niet mogelijk gebleken met acetylkinidine bij het kikkerhart in situ dit stadium der intoxicatie, dat gekenmerkt wordt door het optreden van groepen van *Luciani* en van „vereinzelte” systolen, te bereiken. Wellicht levert een nader onderzoek met verschillende doseering van het pharmacon dienaangaande nog nadere gegevens.

Tenslotte rijst de vraag, hoe het eigenlijk komt, dat het acetylkinidine zooveel toxischer voor het hart is dan b.v. het reeds eerder besproken hydrokinidine. Om hetzelfde effect te bereiken, was van hydrokinidine een dosis van 2 mgr. per gram kikker noodig, terwijl van acetylkinidine slechts 0.1 mgr. per gram kikker noodzakelijk bleek te zijn. (Uit het onderzoek van *Brouwer* kan men bovendien opmaken, dat hydrochindinum pur. weer iets toxischer op het hart werkt dan chinidinum pur.) Het lijkt mogelijk te veronderstellen, dat de aan het kinidinemolecuul gekoppelde acetylgroep hier een belangrijke rol speelt. Merkwaardig zijn in dit verband de mededeelingen van *Stoll*¹⁸⁴) en van *Rothlin*¹⁶⁶), die betrekking hebben op de hartswerking der glucosiden van *digitalis purpurea* en van *digitalis lanata*.

Deze invloed werd verminderd, wanneer de acetylgroep uit de digilaniden A en B werden verwijderd, hoewel het verschil in werking

minder groot was dan bij verwijdering van de glucose uit het molecuul. De lanataglucosiden onderscheiden zich juist van de purpureaglucosiden, doordat de moleculen van de eerste een acetylgroep bezitten. De werking der glucosiden van *digitalis lanata* op het hart zou ook sterker zijn. Hieruit is dus wel op te maken, dat het al of niet aanwezig zijn van een acetylgroep, zeer zeker invloed heeft op de hartswerking van een medicament. Het is niet uitgesloten, dat wij bij het acetylkinidine met een analoge werking hebben te doen. Anderzijds blijft ook de mogelijkheid bestaan, die o.a. *Vaquez* ¹⁹⁰⁾ aangaf ter verklaring van het verschil in werking tusschen kinine en kinidine op het hart, n.l. dat het laatste, althans de zouten daarvan, beter oplosbaar zou zijn dan het eerste. Een dergelijke verklaring zou, *mutatis mutandis*, ook van toepassing kunnen zijn op het verschil in werking op het hart tusschen hydrokinidine en acetylkinidine. Zekerheid hieromtrent zou alleen een nader chemisch-pharmacologisch onderzoek kunnen verschaffen.

In een verschil in werking op de vagusuiteinden is, althans bij het kikkerhart, geen verklaringsmogelijkheid te vinden voor het onderscheid van den invloed van beide pharmaca op het hart. De invloed van de vagus op het kikkerhart is immers in het experiment uiterst gering en practisch te verwaarloozen, in tegenstelling tot het zoogdierhart, waar de invloed van de kinaderivaten aanvankelijk juist wordt beheerscht door de vaguswerking, terwijl de directe werking dezer pharmaca op de hartspiervezels eerst later op den voorgrond komt.

HOOFDSTUK VII.

De werking van acetylkinine op het hart. *)

Omtrent zijn experimenten met acetylkinine vermeldde *Okamoto* alleen, dat bij het geïsoleerde kikkerhart kameralternans optrad, bij een concentratie van 1 : 50000 van het acetylkinine in de doorstromingsvloeistof, waarvan het KCl-gehalte 0.04 % bedroeg. Was het KCl-gehalte lager, dan ontstond slechts sinusbradycardie.

De experimenten, die ik verrichtte met kikkerharten in situ, die vergiftigd werden door middel van acetylkinine, vonden plaats onder dezelfde proefvoorwaarden als reeds werden beschreven voor hydrokinidine, hydrokinine en acetylkinidine en mogen dus geheel met deze laatste worden vergeleken.

Teneinde rhythmestoornissen binnen 60 minuten na de injectie te verkrijgen, bleek het noodzakelijk te zijn niet minder dan 3 mgr. acetylkinine per gram kikker in de dijlymphzak te injecteren. Dit pharmacon bleek dus belangrijk minder toxisch voor het hart te zijn dan acetylkinidine terwijl het nog iets minder giftig was dan hydrokinine, waarvan 2 mgr. per gram kikker nodig was om hetzelfde effect te bereiken.

Bij alle experimenten gebruikte ik, evenals *Okamoto*, het goed oplosbare zoutzure zout.

Het vergiftigingsbeeld kon ook weer in verschillende stadia worden verdeeld. Het derde vergiftigingsstadium werd echter ook hier nimmer bereikt.

§ 1. Eerste vergiftigingsstadium van de kamer.

Tijdens het eerste vergiftigingsstadium van de kamer blijft het rythme geheel normaal: iedere sinusimpuls wordt gevolgd door een contractie van de boezems en van de kamer. De optredende vergiftigingsverschijnselen waren, evenals in de vorige experimenten:

1. verlangzaming van het slagtempo.
2. verlenging van den duur der refractaire periode van de kamerspier.
3. geringe tonusverlaging.
4. vermindering van de prikkelbaarheid van het hart.

Verlangzaming van het slagtempo.

Na de injectie van acetylkinine, trad de verlangzaming van het slagtempo reeds in de eerste tien minuten na de injectie op. De omvang van deze frequentievermindering komt duidelijk uit in de onderstaande

*) Deze experimenten werden in de maanden Augustus en September 1941 verricht bij een gemiddelde temperatuur van 17° C.

tabel 7, die ik uit de gegevens van een willekeurig gekozen aantal experimenten samenstelde.

De gemiddelde frequentievermindering blijkt dus na 30 minuten 31 %, na 60 minuten 38 % te bedragen. De door acetylkinine veroorzaakte sinusbradycardie komt dus in sterkte eenigszins overeen met die na hydrokinine, waarbij deze getallen resp. 36 %, en 44 % waren.

TABEL 7.

Vermindering der hartfrequentie door acetylkinine.

No. exp.	Freq. voor injectie	Frequentie na injectie (aantal systolen per 10 sec.), minuten na injectie.												Freq. verm. na 30 m. in %	Freq. verm. na 60 m. in %
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
65	6,50	5,25	5,50	5,50	5,75	6,0	6,0	6,0	6,0	5,75	6,0	6,0	5,75	8	12
66	5,25	4,50	4,75	4,75	5,0	5,0	5,0	5,0	5,25	5,25	5,0	5,0	4,75	5	10
67a	5,25	4,75	4,75	4,25	4,25	4,50	4,50	4,50	4,50	4,25	4,25	4,25	4,25	14	19
67b	4,25	3,75	3,75	4,0	4,0	3,75	3,75	3,75	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50	12	18
68	6,25	4,75	4,75	4,25	3,25	3,0	2,50	3,0	2,75	2,75	2,50	2,50	2,50	60	60
69b	5,0	4,75	4,50	4,25	4,0	3,75	3,50	3,50	3,50	3,25	3,25	3,25	3,25	30	35
72b	6,25	4,25	4,0	4,0	4,0	3,75	3,75	4,0	3,75	3,50	3,50	3,25	3,50	40	44
70	6,0	4,50	4,0	3,75	3,25	3,0	3,0	3,50	3,25	3,25	3,0	2,75	2,75	50	54
71	6,75	5,25	5,0	5,25	5,25	4,50	4,0	3,75	3,75	3,50	3,25	3,25	3,25	41	52
73	7,25	5,75	5,75	5,75	5,0	4,75	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	31	31
74	5,75	3,25	4,0	4,25	4,75	5,0	5,0	5,0	5,0	5,25	5,25	5,25	5,0	13	13
75	4,50	4,0	3,75	3,25	3,0	3,0	3,0	3,0	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	33	39
76	6,50	4,75	4,0	3,75	3,0	3,0	3,0	2,75	2,75	2,75	2,75	2,50	2,50	42	62
77a	6,0	5,50	5,0	4,50	4,0	3,75	3,75	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	37½	46
77b	6,0	5,50	5,25	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	4,75	4,75	4,50	4,50	4,50	17	25
78a	6,50	5,25	4,0	3,75	3,75	3,50	3,50	3,50	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	46	50
79	6,25	5,25	4,75	3,75	3,50	3,50	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,25	3,0	48	52
78b	6,50	5,0	5,50	5,50	5,50	5,25	5,0	4,75	4,25	4,0	3,50	3,50	3,50	28	46
80a	6,0	4,75	4,0	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75	3,50	3,50	3,50	3,25	3,25	37½	46
80b	5,25	4,75	4,50	3,75	3,75	3,75	3,75	3,50	3,50	3,25	3,25	3,25	3,25	29	38
Gemiddelde frequentievermindering na 30 minuten														31 0/0	
Gemiddelde frequentievermindering na 60 minuten														38 0/0	

In tegenstelling tot hetgeen wij bij de andere onderzochte kina-derivaten zagen, werd hier in geen enkel experiment het slagtempo aanvankelijk verhoogd. Bij het acetylkinine bleek alleen de depressieve invloed op de hartspierfuncties; van de aanvankelijk prikkelende werking, die door kleine doses op het hart pleegt te worden uitgeoefend, bemerkten wij hier niets. In verschillende experimenten zagen wij echter een sterke vermindering van de hartfrequentie in de eerste vijf minuten na de injectie, waarna een langzaam herstel optrad, waarbij de beginwaarden echter nooit werden bereikt. De toxische invloed van acetylkinine op het hart werd daar blijkbaar in die gevallen reeds vrij spoedig overwonnen, zoodat de hartspier en de sinus venosus zich van de intoxicatie herstelden. Evenals dat bij de andere onderzochte kina-derivaten het geval was, werd na de vergiftiging van het hart door acetylkinine, de hefhoogte van de kamercontracties verlaagd, ondanks de verlangzaming van het slagtempo. Deze verlaging van de hefhoogte varieerde van $\frac{1}{5}$ tot $\frac{1}{2}$ van de oorspronkelijke waarde, die vóór de

vergiftiging kon worden gemeten. Ofschoon ook hier de juiste verklaring eerst zal kunnen worden gegeven na een onderzoek met het geïsoleerde kikkerhart, pulseerend in een opgedrongen rhythmie, zal deze vermindering van de hefhoogte, ondanks de verlaging van de frequentie, waarschijnlijk moeten worden toegeschreven aan een direct toxischen invloed van het acetylkinine op de hartspiervezels.

Verlenging van de refractaire periode van de kamerspier.

Ook door acetylkinine bleek de duur van de refractaire periode van de kamerspier reeds tijdens de eerste tien minuten na de injectie van het medicament, duidelijk te worden verlengd. Teneinde een extrasystole met dezelfde minimale prikkelsterkte te kunnen opwekken, moest de inductieprikkel steeds later in de diastole worden toegediend. Op den

TABEL 8.

De verlenging van den duur der refractaire periode van de kamerspier door acetylkinine.

No. exp.	Refr. per. v. inj. in sec.	Duur van de refractaire periode in seconden, minuten na injectie.												Verl. duur refr. per. na 30 sec. in %	Verl. duur refr. per. na 60 sec. in %
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60		
65	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	50	75
66	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	50	75
67a	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	75	100
67b	1	1 $\frac{1}{4}$	2	2	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	125	150
68	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2 $\frac{1}{4}$	3	3	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	200	275
69b	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	150	175
72b	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	166	200
70	1	1 $\frac{1}{4}$	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{3}{4}$	3	3	3	3	3	3	3 $\frac{1}{2}$	3 $\frac{1}{2}$	200	250
71	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{3}{4}$	3	3	3	3	200	300
73	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	125	200
74	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	50	150
75	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	150	175
76	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{3}{4}$	3	3	3	3	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	200	225
77a	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	125	150
77b	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	2	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	75	125
78a	1	1 $\frac{1}{2}$	2	2 $\frac{1}{2}$	3	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	4	4	4	4	4	4	250	300
79	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	3	3	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	175	225
78b	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{3}{4}$	1 $\frac{3}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	100	233
80a	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{4}$	75	125
80b	1	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	2	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{3}{4}$	2 $\frac{3}{4}$	3	3	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	3 $\frac{1}{4}$	175	225
Gem. verlenging van den duur der refractaire periode in 30 min.														136%	
Gemiddelde verlenging van den duur der refractaire periode in 60 min.														187%	

duur was het, als gevolg van de afnemende prikkelbaarheid van het hart, in het geheel niet meer mogelijk door een extraprikkel tijdens de diastole een extrasystole op te wekken. De prikkel moest dan worden versterkt d.w.z. de afstand tusschen de beide klossen van het inductorium van *Kronecker* moest worden verkleind.

De uitkomsten van de bepaling van den duur van het refractair-stadium in een willekeurig gekozen aantal experimenten, werden bijeengebracht in de bovenstaande tabel 8.

De gemiddelde verlenging van den duur der refractaire periode bedroeg na 30 minuten 136 %, na 60 minuten 187 %. Het blijkt dus, dat deze waarden ongeveer overeenkomen met die welke wij vonden bij de experimenten, waar het hart was vergiftigd door hydrokinine. De toen berekende waarden bedroegen immers resp. 133 % en 192½ %. De verlenging der refractaire phase door hydrokinidine (resp. 89 % en 115 %) en door acetylkinidine (99 % en 115 %) was veel geringer.

De verlenging van den duur der refractaire periode begon ook hier reeds in de eerste tien minuten na de injectie van het pharmacon en nam in de meeste gevallen gedurende het experiment langzaam en regelmatig toe. In deze experimenten, waar het hart werd vergiftigd door acetylkinine, zag ik gedurende het experiment geen herstel van de hartspier optreden. In de andere, reeds beschreven experimenten met hydrokinidine, hydrokinine en acetylkinidine kwam dit tot uiting, doordat het aanvankelijk verlengde refractairstadium weer korter van duur werd.

In het eerste vergiftigingsstadium van het hart door intoxicatie met acetylkinine, gelukten ook hier de reeds eenige malen besproken experimenten van *de Boer* en *Dastre*. De curven hiervan vertoonden weer het zelfde beeld als in fig. 1, 2 en 3, bij harten onder den invloed van hydrokinidine.

Tonusverlaging.

Na de toediening van 3 mgr. acetylkinine per gram kikker zag ik als regel een geringe tonusverlaging van de kamerspier ontstaan, die zich langzaam gedurende het experiment ontwikkelde. De daling van de grondlijn van de ventrikelcurven bleek bij het uitmeten hiervan in 20 min. na de injectie van het pharmacon niet meer dan $\frac{3}{4}$ tot 1 cm. te bedragen.

Bijzondere vormen van extrasystolie, kameralternans, periodiek inaequale hartwerkzaamheid, „gehäuften“ extrasystolie of kamerfibrilleren zag ik na vergiftiging van het kikkerhart met acetylkinine nimmer optreden.

De vermindering van de prikkelbaarheid van het hart gedurende de vergiftiging.

De verhooging van de drempelwaarde van het hart voor kunstmatige prikkels bleek bij de vergiftiging met acetylkinine niet zoo sterk te zijn als met acetylkinidine. De gemiddelde bginwaarde bedroeg in 20 experimenten voor de vergiftiging 10.0. Dit getal stelt dus voor het aantal centimeters afstand tusschen de beide klossen van het inductorium van *Kronecker*, waarmede de minimale prikkelsterkte, die noodig was om een extrasystole zoo vroeg mogelijk gedurende de diastole te kunnen opwekken, omgekeerd evenredig was. 30 minuten na de injectie van acetylkinine bedroeg dit getal 6.8 en na 60 minuten was het gedaald tot een gemiddelde waarde van 5.6. De vermindering van de prikkelbaarheid van het hart was dus iets sterker dan bij hydrokinine, waar deze getallen resp. 8.9, 7.5 en 6.3 bedroegen, maar minder sterk dan bij hydrokinidine (resp. 11.5, 4.8 en 3.5) en acetylkinidine (resp. 10.6, 3.3 en 1.9).

De vermindering van de prikkelbaarheid van het hart door acetylkinine was in al deze experimenten blijvend. Nooit zag ik tijdens het experiment een herstel van het hart optreden, dat tot uiting kwam in een vergroting van de aanvankelijk afgenomen prikkelbaarheid.

§ 2. Tweede vergiftigingsstadium van de kamer.

In vergelijking met de reeds beschreven experimenten, die ik verrichtte met kikkerharten, die vergiftigd werden met andere kina-derivaten, vertoonde het tweede vergiftigingsstadium van de kamer na toediening van acetylkinine geen bijzonderheden. Het gehalveerde kamerrhythme kan hier op twee wijzen optreden: langzamerhand, door groepvorming, waarbij de groepen in het normale rhythme steeds kleiner werden, of plotseling, door een abrupte overgang van het normale in het gehalveerde rhythme. Nadat het gehalveerde rhythme was ingezet, ontstonden nu en dan spontane rhythmewisselingen. Bleef de kamer echter in het gehalveerde rhythme „gevangen”, dan was alleen nog eenigen tijd kunstmatige rhythmeeöverzetting mogelijk door het toedienen van een extraprikkel op een bepaald tijdstip van de diastole, aan de kamerbasis of aan de A-V-groeve, totdat tenslotte ook dat niet meer mogelijk was en na een extraprikkel alleen nog maar een extrasystole ontstond, zonder dat het totale refractairstadium kleiner kon worden gemaakt dan de duur van één sinusperiode. In dit gehalveerde rhythme kon de kamer ook hier urenlang blijven pulseeren. De waargenomen verschijnselen verschilden dus niets van die, welke wij reeds in de voorafgaande hoofdstukken beschreven.

Nooit zag ik als overgang van het normale naar het gehalveerde rhythme alternans van de kamer optreden.

In de meerderheid der gevallen bleven de boezems gedurende de wijzigingen in het kamerrhythme, in het normale rhythme pulseeren. Slechts een enkele maal waren rhythmestoornissen van de boezems de pri-

maire oorzaak van de veranderingen in het kamerrhythme. Een voorbeeld hiervan zijn de curven van fig. 29, die 65 minuten na de injectie van 3 mgr. acetylkinine per gram kikker werden geregistreerd.

Bij dit hart waren het eerst stoornissen in het boezemrhythme opgetreden. De boezems vertoonden daarbij spontane rhythmewisselingen, die dan natuurlijk werden gevolgd door de kamer. Het was dan ook niet

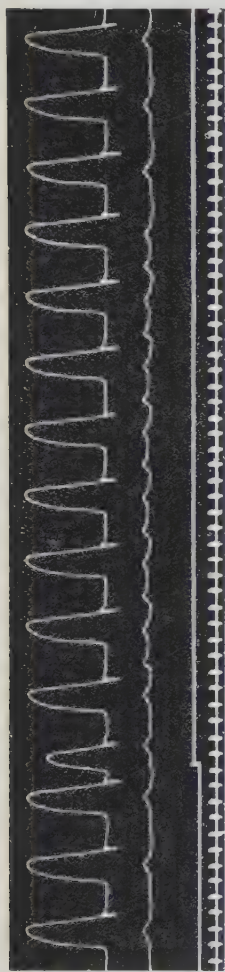


Fig. 29. 65 min. na de inj. van 3 mgr. acetylkinine per gr. kikker. Na een extraprikkel ontstaat bij de boezems het normale rhythme, de kamer blijft gehalveerd pulseeren.

meer mogelijk, door een extraprikkel, op een bepaald tijdstip van de diastole aan de kamerbasis toegediend, het gehalveerde kamerrhythme om te zetten in het normale, op oogenblikken, waarop de boezems juist in het normale rythme pulseerden. Fig. 29 toont, hoe aanvankelijk de boezems en de kamer in het gehalveerde rythme pulseerden. Door een extraprikkel, toegediend aan de A-V-groef, ontstond een extrasystole van de kamer en ook van de boezems. Deze laatste gaf, na een pauze, aanleiding tot het optreden van het normale boezemrhythme, de kamer bleef echter in het gehalveerde rythme contraheeren. Na 15 systolen in het normale rythme gingen ook de boezems weer in het gehalveerde rythme pulseeren.

Kunstmatige rythmeöverzetting.

Ook bij door acetylkinine vergiftigde harten bleek het gemakkelijk te zijn de experimenten van *de Boer* te herhalen en kunstmatige rythme-overzetting tot stand te brengen door het toedienen van één inductieprikkel aan de kamer op bepaalde tijdstippen van de diastole. Dat dergelijke experimenten ook gelukken bij de rythmeöverzetting van de boezems blijkt voldoende uit fig. 29. Waar dergelijke experimenten reeds uitvoerig in de voorgaande hoofdstukken werden beschreven en toegelicht, behoeven de hier verkregen beelden, die gelijk waren aan de daar besproken fenomenen, hier niet verder te worden vermeld.

§ 3. Derde vergiftigingsstadium van de kamer.

Bij kikkerharten die vergiftigd werden met acetylkinine zag ik in de door mij verrichte experimenten nooit het derde vergiftigingsstadium van de kamer optreden.

SAMENVATTING.

In hoofdstuk I werd een inleiding gegeven betreffende de geschiedenis van de kina en van het begin der kinacultuur op Java, de chemie der kinaalkaloïden en enkele aspecten der pharmacologische werking van de kinaderivaten.

In hoofdstuk II werd, eveneens naar aanleiding van de desbetreffende literatuur, de beteekenis van de refractaire periode van de hartspier uiteengezet. Achtereenvolgens kwam daarbij ter sprake: de refractaire periode in het algemeen, het verband tusschen de refractaire periode en de compensatoire pauze, de verhouding van de refractaire periode tot de hartspiercontractie, de duur van de refractaire periode van verschillende gedeelten der kamerspier, de physiologische en de pharmacologische beïnvloeding van den duur der refractaire periode en het verband tusschen den duur der refractaire periode en het fibrilleeren van een hartafdeeling.

In hoofdstuk III werd de literatuur aangaande de hartswerking van de kinaderivaten in het experiment besproken. Hierin werd eerst de hartswerking van kinine, daarna die van kinidine behandeld. Vervolgens werd nader ingegaan op den invloed van kinaderivaten op het electrocardiogram, waarna werd medegedeeld hoe kinaderivaten werken op het experimenteele boezemfibrilleeren.

Eigen experimenten werden verricht bij *Rana esculenta* met harten in situ, na injectie in de dijlymphzakken van resp. 2 mg. hydrokinidine per gram kikker, 1 mg. hydrokinine per gram kikker, 0.1 mg. acetylkinidine per gram kikker en 3 mg. acetylkinine per gram kikker. Hierbij werd in alle experimenten die dosis van het pharmacon gebruikt, die in staat was binnen 60 minuten na de injectie rhythmestoornissen te doen ontstaan. De vergiftigingsverschijnselen van het hart werden met behulp van de methode der dubbele suspensie bestudeerd.

Het vergiftigingsbeeld van de kamer kon ik, evenals de Boer^{18, 19, 22)} dit met de intoxicatieverschijnselen van het hart door andere pharmacaca deed, in drie stadia verdeelen.

Eerste Vergiftigingsstadium.

Na de subcutane injectie van elk der onderzochte pharmacaca trad een verlangzaming van de hartfrequentie op. Deze verlangzaming van het slagtempo bedroeg na de injectie van hydrokinidine na 30 min. 25 %, na 60 min. 31 % (tabel 1, blz. 71) na de injectie van hydrokinine na 30 min. 36 %, na 60 min. 44 % (tabel 3, blz. 95), na de injectie van acetylkinidine na 30 min. 12 %, na 60 min. 13½ % (tabel 5, blz. 102), en na de injectie van acetylkinine na 30 min. 31 %, na 60 min. 38 % (tabel 7, blz. 112).

De duur van het refractairstadium van de kamerspier werd door alle onderzochte kinaderivaten verlengd. Deze verlenging bedroeg na de injectie van hydrokinidine na 30 min. 89 %, na 60 min. 115 %

(tabel 2, blz. 73), na de injectie van hydrokinine na 30 min. 133 %, na 60 min. 192½ % (tabel 4, blz. 96), na de injectie van acetylkinidine na 30 min. 99 %, na 60 min. 115 % (tabel 6, blz. 103) en na de injectie van acetylkinine na 30 min. 136 %, na 60 min. 187 % (tabel 8, blz. 113).

Alle onderzochte kinaderivaten veroorzaakten een geringe verlaging van de tonus der kamerspier en een verlaging van de hefhoogte der kamercontracties. Tijdens de vergiftiging trad vrijwel altijd een duidelijke dilatatie van het hart op.

De prikkelbaarheid van het hart werd gedurende de vergiftiging verminderd en wel het meest na de injectie van acetylkinidine en van hydrokinidine, minder na de injectie van acetylkinine en van hydrokinine.

Eén geval van spontane extrasystolie na vergiftiging van het hart door hydrokinidine kon worden geregistreerd (fig. 4).

Door het toedienen van een extraprikkel konden op twee wijzen kunstmatige kamerpauzen worden opgewekt: door het veroorzaken van extrasystolen van de boezems (*Dastre*, fig. 3) en doordat een inductieprikkel aan de A-V-groef werd toegediend, op een tijdstip, waarop de kamerspier nog refractair was (*De Boer*, fig. 1 en 2). Door het toedienen van een reeks extraprikkel kon zodoende een kunstmatig gehalveerd kamerrhythme worden onderhouden (fig. 2 en 3).

Wanneer het refractairstadium van de kamerspier nog slechts weinig was verlengd, konden soms tijdens de vergiftiging van het hart door hydrokinidine geïnterpoleerde extrasystolen worden opgewekt (fig. 5 en 6).

Perioden van inaequale hartwerkzaamheid kwamen gedurende het eerste vergiftigingsstadium van de kamer na de injectie van hydrokinidine voor (fig. 7). Tezeldertijd ontstond na een extraprikkel een gefractioneerde extrasystole (fig. 9). Er werd op de verwantschap gewezen, die tusschen dit kamerrhythme en een alternans bestaat. Beide rhythmten kwamen naast elkander voor (fig. 8) zooals ook reeds door *de Boer* ⁴¹⁾ werd waargenomen. De gefractioneerde toestand van de kamerspier werd beschouwd als de gemeenschappelijke grondslag van deze fenomenen.

Na vergiftiging van het hart door hydrokinidine ontstond onder den invloed van normale sinusimpulsen „gehäuften” extrasystolie van de kamer (fig. 10).

Na de injectie van hydrokinidine werd een geval gezien van kamerrfibrilleren, dat na een kunstmatige extrasystole optrad (fig. 11). Er werd gewezen op den samenhang van gefractioneerde systolen, fibrilleren en andere verschijnselen waaraan een gefractioneerde toestand van de kamerspier ten grondslag ligt.

Tweede Vergiftigingsstadium.

Gedurende dit stadium ging tijdens de vergiftiging van het hart met elk der onderzochte kinaderivaten, het normale kamerrhythme op verschillende wijzen over in het gehalveerde rhythme:

- a) plotseling (fig. 12 en 25),
- b) via groepvorming (fig. 13). Als de kleinste groep van de kamersystolen, die hierbij mogelijk was, werd de bigeminie beschreven (fig. 15 en 27).

Wanneer de kamer nog slechts korten tijd in het gehalveerde rythme had gepulseerd, werd veelal spontaan het normale rythme weer hervat (spontane rhythmewisseling, fig. 14 en 26).

Wanneer geen spontane rhythmewisseling van de kamer meer optrad, kon het gehalveerde rythme door het toedienen van een inductieprikkel van de kamerbasis, op een bepaald tijdstip van de diastole, nog kunstmatig worden overgezet in het normale rythme. Hiertoe waren twee tijdstippen geschikt:

- a) in het midden van de diastole (fig. 19 en 28),
- b) tegen het einde van de kamerpauze (fig. 28).

Het was bij harten, die nog in het eerste vergiftigingsstadium verkeerden, eveneens mogelijk, het normale kamerrhythme, door het opwekken van een verlengde kamerpauze, kunstmatig over te zetten in het gehalveerde (fig. 20) of in bigeminie (fig. 24).

De theoretische grondslagen van de rhythmeveranderingen, die tijdens het tweede vergiftigingsstadium van de kamer spontaan of onder den invloed van één inductieprikkel optreden, werden uitvoerig besproken.

Nam de duur van de refractaire periode van de kamerspier steeds meer in grootte toe, dan kon het 3-1- en het 4-1-rhythme van de kamer ontstaan (fig. 17 en 18).

Een geval werd waargenomen van „gehäuften“ extrasystolie van de kamer tijdens het tweede vergiftigingsstadium na de injectie van hydrokinidine (fig. 21). Hierbij werden andere verklaringsmogelijkheden besproken en als onwaarschijnlijk verworpen.

Eenige malen ontstonden tijdens de vergiftiging van het hart door hydrokinidine primair stoornissen van het boezemrhythme, waardoor de kamercurven dergelijke afwijkingen vertoonden (fig. 16). Ook werden verschillende gevallen van primair gehalveerd boezemrhythme waargenomen.

Een geval van vergiftiging van het hart door acetylkinine werd beschreven, waarbij op een bepaald tijdstip de boezems en dus ook de kamer in het gehalveerde rythme pulseerden. Door het toedienen van een inductieprikkel aan de A-V-groef ontstond een extrasystole van de kamer. Deze laatste bleef echter in het gehalveerde rythme pulseeren. Door retrograde voortgeleiding van deze prikkel ontstond evenwel een extrasystole van de boezems, waardoor het gehalveerde boezemrhythme werd overgezet in het normale. Na korten tijd ging dit normale boezemrhythme weer spontaan over in het gehalveerde (fig. 29).

Derde vergiftigingsstadium.

Het derde vergiftigingsstadium werd alleen gezien bij de experimenten met hydrokinidine.

Van de door *de Boer*⁴²⁾ beschreven vier vormen van groepen van *Luciani* werd alleen die vorm waargenomen, waarbij het geheele hart gedurende de groepen in het normale slagtempo pulseert, terwijl in de pauzen het geheele hart stilstaat (fig. 22).

Naast groepen van *Luciani* werden „vereinzelte“ systolen waargenomen (fig. 23).

SUMMARY.

In chapter I an introduction has been given, relating to the history of quinquina and to the beginning of cinchona cultivation in Java, to the chemical composition of the quinquina alkaloids and to some aspects of the pharmacological action of the quinquina derivatives.

In chapter II the importance of the refractory stage of the heart-muscle has been exposed, also in view of the scientific literature. Successively the following subjects were mentioned: the refractory stage in general, the connection of the refractory stage with the compensatory pause, the connection of the refractory stage with the contraction of the heart-muscle, the duration of the refractory stage in several parts of the ventricular muscle, the physiological and the pharmacological influence upon the duration of the refractory stage and the connection of the refractory stage with the fibrillation of a heart chamber.

In chapter III the scientific literature concerning the action of quinquina derivatives upon the heart in experiments has been discussed. First the action of quinine on the heart was treated, then that of quinidine. Further the influence of quinquina derivatives upon the electrocardiogram has been treated, after which has been communicated how quinquina derivatives are effective in experimental fibrillation of the auricles.

Personal experiments were made on the heart in situ of *Rana esculenta*, after subcutaneous injection of respectively 2 mg. hydroquinidine per gram frog, 1 mg. hydroquinine per gram frog, 0.1 mg. acetylquinidine per gram frog and 3 mg. acetylquinine per gram frog. In all the experiments that dose of the drug was used that caused disturbances of the ventricular rhythm within 60 minutes after the injection.

The symptoms of intoxication of the heart were studied by the double suspension method.

In the intoxication of the ventricle three stages could be distinguished, just as *de Boer* ^{18, 19, 22}) did in the phenomena of poisoning of the heart by other drugs.

First stage of intoxication.

After subcutaneous injection of each of the drugs researched a decrease of the heart-rate was caused. This decrease amounted after the injection of hydroquinidine after 30 minutes to 25 per cent, after 60 minutes to 31 per cent (table 1, page 71), after the injection of hydroquinine after 30 minutes to 36 per cent, after 60 minutes to 44 per cent (table 3, page 95), after the injection of acetylquinidine after 30 minutes to 12 per cent, after 60 minutes to 13½ per cent (table 5, page 102) and after the injection of acetylquinine after 30 minutes to 31 per cent, after 60 minutes to 38 per cent (table 7, page 112).

The duration of the refractory stage of the ventricular muscle increased as a result of the action of each of the drugs researched. This increase amounted after the injection of hydroquinidine after 30 minutes to 89 per cent, after 60 minutes to 115 per cent (table 2, page 73), after

the injection of hydroquinine after 30 minutes to 133 per cent, after 60 minutes to 192½ per cent (table 4, page 96), after the injection of acetylquinidine after 30 minutes to 99 per cent, after 60 minutes to 115 per cent (table 6, page 103) and after the injection of acetylquinine after 30 minutes to 136 per cent, after 60 minutes to 187 per cent (table 8, page 113).

All quinquina derivatives researched caused a decrease of the tone of the ventricular muscle and the height of the ventricular systoles regularly sank. During the intoxication rather allways a distinct dilatation of the heart occurred.

The electrical excitability of the heart decreased during the poisoning, mostly after the injection of acetylquinidine or hydroquinidine, less after the injection of acetylquinine or hydroquinine.

In one case a spontaneous ventricular extrasystole was registred after poisoning of the heart by hydroquinidine (fig. 4).

In two ways artificial ventricular intervals could be produced by applying an extrastimulus during the poisoning: by exciting extra systoles of the auricles (*Dastre*, fig. 3) and by applying an extra stimulus to the A-V-groove at a moment that the ventricular muscle was still refractory (*de Boer*, fig. 1 and 2). A series of these extra stimuli was found able to produce an artificial halved ventricular rhythm (fig. 2 and 3).

While the lengthening of the refractory stage was still slight, interpolated systoles sometimes occurred after an extra stimulus when the heart was poisoned by hydroquinidine (fig. 5 and 6).

Periodically unequal cardiac activity spontaneously occurred in the first stage of intoxication of the heart by hydroquinidine (fig. 7). At the same time a fractionated ventricular systole was excited by an extra stimulus (fig. 9). The relationship existing between the periodically unequal cardiac activity and ventricular alternation was pointed out. The two rhythms occurred side by side (fig. 8) just as *de Boer*⁴¹⁾ already described. The fractionated state of the ventricular muscle was considered to be the common cause of these phenomena.

After poisoning of the heart by hydroquinidine „gehäufte“ extra-systolia of the ventricle was produced under the influence of normal sinus impulses (fig. 10).

After the injection of hydroquinidine one case was observed of ventricular fibrillation, excited by an artificial extra systole (fig. 11). The relationship was pointed out, existing between fractionated systolia, ventricular fibrillation and other phenomena to which a fractionated state of the ventricular muscle is the common cause.

Second stage of intoxication.

During this stage of intoxication of the heart by each of the quinquina derivatives researched, a transition from the normal ventricular rhythm into the halved one could be seen in various ways:

- a) suddenly (fig. 12 and 25).
- b) gradually, with formation of groups (fig. 13). As the smallest group of ventricular systoles possible during this way of transition of the rhythm, bigeminia of the ventricle was described (fig. 15 and 27).

When the ventricle only a short time had beaten in the halved rhythm, often normal rhythm was spontaneously restored again (spontaneous transition of ventricular rhythm, fig. 14 and 26).

When spontaneous transition of the ventricular rhythm did no longer occur, the halved rhythm could be transformed artificially into the normal one, by applying an extra stimulus to the basis ventriculi at various points of the cardiac period:

- a) in the middle of the diastole (fig. 19 and 28).
- b) towards the end of the ventricular pause (fig. 28).

By producing a prolonged ventricular interval, the normal rhythm could be transformed into the halved one (fig. 20) or into bigemina (fig. 24) in hearts being still in the first stage of intoxication.

The theoretical bases of the spontaneous or artificial transitions of ventricular rhythm, occurring during the second stage of intoxication of the ventricle, have been discussed at large.

If the duration of the refractory stage had been increasing more and more, the 3—1 and the 4—1 ventricular rhythm might occur (fig. 17 and 18).

One case was observed of „gehäufte” extrasystolia of the ventricle during the second stage of intoxication after the injection of hydroquinidine (fig. 21). Other explanations possible were discussed and rejected as improbable.

Disorders of the auricular rhythm were observed in several cases of poisoning of the heart by hydroquinidine. In consequence of this, similar disturbances of the ventricular rhythm then occurred (fig. 16). Auricular halved rhythm was also frequently observed.

One case has been described of poisoning of the heart by acetylquinine by which the auricles at a moment and consequently the ventricle pulsated in halved rhythm. By applying an extra stimulus to the A-V-groove, an extra systole of the ventricle was excited. The ventricle still maintained the halved rhythm existing. An extra systole of the auricles on the contrary, excited by retrograde propagation of the artificial stimulus, caused a transition of the halved auricular rhythm into the normal one. After some time this normal auricular rhythm was spontaneously transformed into the halved one (fig. 29).

Third stage of intoxication.

The third stage of intoxication was only seen in the experiments with hydroquinidine.

De Boer⁴²) described four forms of *Luciani's* groups. In my experiments, only that form was observed in which during the pauses both the ventricle and the auricles were inactive (fig. 22). During the groups the entire heart pulsated in normal rhythm.

Next to *Luciani's* groups, „vereinzelte” ventricular systoles have been observed during this stage (fig. 23).

ZUSAMMENFASSUNG.

Im Kapitel I wurde eine Einführung gegeben in betreff der Geschichte der China und des Anfangs der Chinakultur auf Java, der Chemie der Chinaalkaloide und einiger Aspekte der pharmakologischen Wirkung der Chinaderivate.

Im Kapitel II wurde, gleichfalls anlässlich der einschlägigen Literatur, die Bedeutung der refraktären Phase des Herzmuskels auseinandergesetzt. Nacheinander wurde folgendes zur Sprache gebracht: die refraktäre Phase im allgemeinen, der Zusammenhang zwischen der refraktären Phase und der kompensatorischen Ruhe, das Verhältnis zwischen der refraktären Phase und der Kontraktion des Herzmuskels, die Dauer der refraktären Phase verschiedener Teile des Kammermuskels, die physiologische und die pharmakologische Beeinflussung der Dauer der refraktären Phase und der Zusammenhang zwischen der Dauer des Refraktärstadiums und dem Flimmern einer Herzabteilung.

Im Kapitel III wurde die Literatur in bezug auf die Herzwirkung der Chinaderivate im Experiment erörtert. Er wurde erstens die Herzwirkung des Chinins behandelt, danach die des Chinidins. Ferner wurde näher eingegangen auf den Einfluss der Chinaderivate auf das Elektrokardiogramm, worauf mitgeteilt wurde wie die Chinaderivate wirken auf das experimentelle Vorhofflimmern.

Eigene Experimente wurden angestellt am Herzen *in situ* von *Rana esculenta*, nach Injektion in die Schenkellymphsäcke von bzw. 2 Mgr. Hydrochinidin pro Gramm Frosch, 1 Mgr. Hydrochinin pro Gramm Frosch, 0,1 Mgr. Azetylchinidin pro Gramm Frosch und 3 Mgr. Azetylchinin pro Gramm Frosch. Dazu wurde in allen Experimenten jene Dosis des Pharmakons angewendet, die imstande war innerhalb 60 Minuten nach Injektion Störungen des Kammerrhythmus hervor zu rufen. Die Vergiftungserscheinungen des Herzens wurde mittels Anwendung der Methode der doppelten Suspension studiert.

Am Intoxikationsbild der Kammer konnte, ebenso wie *de Boer*^{18, 19, 22)} es am Vergiftungsbild des Herzens infolge anderer Pharmaka beschrieben hatte, drei Stadien unterschieden werden.

Erstes Vergiftungsstadium.

Nach der subkutanen Injektion von jedem der untersuchten Pharmaka trat eine Verlangsamung der Herzfrequenz ein. Diese Senkung der Schlagfrequenz betrug nach der Injektion des Hydrochinidins nach 30 Minuten 25 Prozent, nach 60 Minuten 31 Prozent (Tabelle 1, S. 71), nach der Injektion des Hydrochinins nach 30 Minuten 36 Prozent, nach 60 Minuten 44 Prozent (Tabelle 3, S. 95), nach der Injektion des Azetylchinidins nach 30 Minuten 12 Prozent, nach 60 Minuten 13½ Prozent (Tabelle 5, S. 102) und nach der Injektion des Azetylchinins nach 30 Minuten 31 Prozent, nach 60 Minuten 38 Prozent (Tabelle 7, S. 112).

Die Dauer des Refraktärstadiums des Kammermuskels wurde infolge der Wirkung von jedem der untersuchten Chinaderivate verlängert.

Diese Zunahme betrug nach der Injektion des Hydrochinidins nach 30 Minuten 89 Prozent, nach 60 Minuten 115 Prozent (Tabelle 2, S. 73), nach der Injektion des Hydrochinins nach 30 Minuten 133 Prozent, nach 60 Minuten 192½ Prozent (Tabelle 4, S. 96), nach der Injektion des Azetylchinidins nach 30 Minuten 99 Prozent, nach 60 Minuten 115 Prozent (Tabelle 6, S. 103) und nach der Injektion des Azetylchinins nach 30 Minuten 136 Prozent, nach 60 Minuten 187 Prozent (Tabelle 8, S. 113).

Alle untersuchten Chinaderivate verursachten eine Abnahme des Tonus im Kammermuskel und eine Senkung der Höhe der Kammer-systolen. Während der Vergiftung trat nahezu regelmässig eine deutliche Dilatation des Herzens ein.

Die elektrische Erregbarkeit des Herzens nahm während der Intoxikation ab und zwar am meisten nach der Injektion des Azetylchinidins und des Hydrochinidins, weniger nach der Injektion des Azetylchinins und des Hydrochinins.

Ein Fall von spontanem Auftreten von Kammerextrasystolie wurde nach Vergiftung des Herzens durch Hydrochinidin registriert (Abb. 4).

Durch Anwendung eines Extrareizes konnten auf zwei Weisen künstliche Kammerpausen ausgelöst werden: durch Auslösung von Extrasystolen der Vorhöfe (*Dastre*, Abb. 3) oder durch Verabreichung eines Induktionsschlages an die A-V-Furche in einem Augenblick wo der Kammermuskel noch refraktär war (*de Boer*, Abb. 1 und 2).

Indem die Verlängerung des Refraktärstadiums noch gering war, entstanden während der Vergiftung des Herzens durch Hydrochinidin, nach einem Extrareize mitunter interpolierte Extrasystolen (Abb. 5 und 6).

Während des ersten Vergiftungsstadiums des Ventrikels nach der Injektion von Hydrochinidin wurde periodisch inäquale Herztätigkeit registriert (Abb. 7). Zugleichzeitig entstand einem Extrareize zufolge eine fraktionierte Extrasystole (Abb. 9). Es wurde hingewiesen auf die Verwandtschaft die zwischen diesem Kammerrhythmus und einem Alternans besteht. Beide Rhythmen kommen neben einander vor (Abb. 8) wie auch schon *de Boer*⁴¹⁾ beobachtet hatte. Der fraktionierte Zustand des Kammermuskels wurde betrachtet als die gemeinschaftliche Grundlage dieser Erscheinungen.

Nach der Vergiftung des Herzens durch Hydrochinidin entstand gehäufte Extrasystolie unter Einfluss normaler Sinusimpulse (Abb. 10).

Nach der Injektion von Hydrochinidin wurde einen Fall beobachtet von Kammerflimmern der auftrat nach einer künstlichen Extrasystole (Abb. 11). Es wurde hingewiesen auf den Zusammenhang zwischen fraktionierte Systolen, Flimmern und andere Erscheinungen, wovon ein fraktionierter Zustand des Kammermuskels die Grundlage bildet.

Zweites Vergiftungsstadium.

Während dieses Stadiums ging bei Vergiftung des Herzens mit jedem der untersuchte Chinaderivate, der normale Kammerrhythmus auf verschiedene Weisen im halbierten Rhythmus über:

- a) plötzlich (Abb. 12 und 25),
- b) allmählich, über die Gruppenbildung (Abb. 13). Als die kleinste Gruppe von Kammer-systolen die hierbei möglich war, wurde die Bigeminie der Kammer beschrieben (Abb. 15 und 27).

Wenn die Kammer nur kurze Zeit im halbierten Rhythmus pulsiert hatte, wurde manchmal spontan der normale Rhythmus wieder aufgenommen (spontane Rhythmusabwechslung, Abb. 14 und 26).

Wenn keine spontane Rhythmusabwechslung der Kammer mehr auftrat, konnte der halbierte Rhythmus noch künstlich in den normalen übergeführt werden durch Applizierung eines Extrareizes an die Kammerbasis zu verschiedenen Zeitpunkten der Herzperiode. Zwei Augenblicke waren dazu geeignet:

- a) in der Mitte der Diastole (Abb. 19 und 28).
- b) am Ende der Kammerpause (Abb. 28).

Es war an Herzen die noch im ersten Vergiftungsstadium waren gleichfalls möglich der normale Kammerrhythmus künstlich in den halbierten (Abb. 20) oder in Bigeminie (Abb. 24) zu verwandeln, indem eine verlängerte Kammerpause eingeführt wurde.

Die theoretischen Grundlagen der Veränderungen im Kammerhythmus, die während des zweiten Vergiftungsstadiums des Herzens spontan oder unter dem Einfluss eines Induktionsreizes auftraten, wurden eingehend erörtert.

Wenn die Verlängerung der Dauer des Refraktärstadiums immer grösser wurde, konnte der 3-1- und 4-1-rhythmus der Kammer entstehen (Abb. 17 und 18).

Ein Fall der gehäufte Extrasystolie der Herzkammer wurde beobachtet während des zweiten Vergiftungsstadiums nach der Injektion von Hydrochinidin (Abb. 21). Andere Erklärungsmöglichkeiten wurden besprochen und als unwahrscheinlich abgelehnt.

Verschiedene Male entstanden während der Vergiftung des Herzens durch Hydrochinidin primäre Störungen im Rhythmus der Vorhöfe. Folglich zeigten die Kammerkurven dann ähnliche Veränderungen (Abb. 16). Auch wurden verschiedene Fälle von primären Halbierung des Vorhofrhythmus beobachtet.

Ein Fall der Vergiftung des Herzens durch Azetylchinin wurde beschrieben indem in einem bestimmten Augenblick die Vorhöfe und also auch die Herzkammer im halbierten Rhythmus pulsierten. Durch Verabfolgung eines Extrareizes an die A-V-Furche entstand eine Ventrikelextrasystole. Der Ventrikel blieb aber im halbierten Rhythmus kontrahieren. Durch retrograde Fortpflanzung des Extrareizes entstand dennoch eine Extrasystole der Vorhöfe wodurch der halbierte Rhythmus der Vorhöfe in den normalen Rhythmus übergeführt wurde. Nach kurzer Zeit ging dieser normale Rhythmus der Vorhöfe wieder spontan in halbierten über (Abb. 29).

Drittes Vergiftungsstadium.

Das dritte Vergiftungsstadium wurde ausschliesslich in den Experimenten mit Hydrochinidin beobachtet.

Von den, von *de Boer*⁴²⁾ beschriebenen vier Formen der *Luciani'schen* Perioden wurde lediglich die Form beobachtet, bei der während der Gruppen das ganze Herz im normalen Rhythmus pulsiert und während der Pausen, das ganze Herz stillsteht (Abb. 22).

Neben *Luciani'schen* Perioden wurden vereinzelte Systolen beobachtet (Abb. 23).

RÉSUMÉ.

Dans le chapitre I a été donnée une introduction concernant l'histoire du quinquina, le début de la culture du quinquina à Java, la structure chimique des alcaloïdes et quelques aspects de l'action pharmacodynamique des dérivés de cette drogue.

Dans le chapitre II a été exposée la signification du stade réfractaire du muscle cardiaque, également à propos de la littérature scientifique. Successivement a été traité: le stade réfractaire en général, la connexion de ce stade avec la pause supplémentaire, le rapport de la période réfractaire avec la contraction du muscle cardiaque, la durée de cette période des parties divers du muscle ventriculaire, l'influence physiologique et pharmacologique sur la durée du stade réfractaire et la relation de la durée de ce stade à la fibrillation d'un étage cardiaque.

Dans le chapitre III a été traitée la littérature scientifique concernant l'action cardiaque expérimentale des dérivés du quinquina. En ceci a été discutée premièrement l'action cardiaque de la quinine, puis celle-là de la quinidine. Ensuite a été regardée de plus près l'influence des dérivés du quinquina sur l'électrocardiogramme, suivie par une communication comment les alcaloïdes du quinquina agissent sur la fibrillation expérimentale de l'oreillette.

Des expériences personnelles ont été exécutées sur des coeurs *in situ* des grenouilles communes (*Rana esculenta*). Dans la bourse lymphatique crurale furent injectées respectivement 2 mg. d'hydroquinidine par g. grenouille, 1 mg. d'hydroquinine par g. grenouille, 0.1 mg. d'acétylquinidine par g. grenouille, 3 mg. d'acétylquinine par g. grenouille. Dans tous les expériences cette dose du poison a été employée qui causait des troubles du rythme ventriculaire dans un délai de 60 minutes. La marche du processus d'intoxication était étudiée au moyen de la méthode de suspension à double du coeur.

L'image d'intoxication pourrait être décomposée en trois stades, ainsi que Mon Maître S. de Boer^{18, 19, 22)} a décrit pour les images de l'intoxication du coeur par des autres poisons.

Premier stade de l'intoxication.

Après l'injection hypodermique de chacun des médicaments recherchés, la fréquence des battements du coeur diminuait. Le degré de ralentissement du rythme cardiaque se montait après l'injection d'hydroquinidine après 30 minutes à 25 pour cent, après 60 minutes à 31 pour cent (table 1, p. 71), après l'injection d'hydroquinine après 30 minutes à 36 pour cent, après 60 minutes à 44 pour cent (table 3, p. 95), après l'injection d'acétylquinidine après 30 minutes à 12 pour cent, après 60 minutes à 13½ pour cent (table 5, p. 102), après l'injection d'acétylquinine après 30 minutes à 31 pour cent, après 60 minutes à 38 pour cent (table 7, p. 112).

La durée du stade réfractaire du muscle ventriculaire augmentait par l'action de chacun des dérivés du quinquina recherchés. Cette augmentation se montait après l'injection d'hydroquinidine après 30 minutes

à 89 pour cent, après 60 minutes à 115 pour cent (table 2, p. 75), après l'injection d'hydroquinine après 30 minutes à 133 pour cent, après 60 minutes à 192½ pour cent (table 4, p. 96), après l'injection d'acétylquinidine après 30 minutes à 99 pour cent, après 60 minutes à 115 pour cent (table 6, p. 103), après l'injection d'acétylquinine après 30 minutes à 136 pour cent, après 60 minutes à 187 pour cent (table 8, p. 113).

Tous les dérivés du quinquina recherchés causaient une diminution du tonicité du muscle ventriculaire et un abaissement de la hauteur des courbes ventriculaires. Pendant l'empoisonnement une dilatation nette du coeur était souvent perceptible.

L'excitabilité électrique du coeur diminuait pendant l'intoxication et notamment le plus fréquemment après l'injection d'acétylquinidine ou d'hydroquinidine, moins après l'injection d'acétylquinine ou d'hydroquinine.

Un cas d'extrasystolie ventriculaire spontanée a été observé pendant ce stade de l'intoxication du coeur par l'hydroquinidine (fig. 4).

Par de l'excitation artificielle j'ai pu provoquer des pauses supplémentaires sans extrasystoles du ventricule à deux manières: par causation d'une systole supplémentaire de l'oreillette (*Dastre*, fig. 3) et lorsqu'une excitation artificielle était appliquée au sillon auriculo-ventriculaire à un moment où le ventricule était encore réfractaire (*de Boer*, figs. 1 et 2). Par l'application d'une série de ces excitations artificielles, j'ai pu maintenir un rythme ventriculaire dédoublé artificiel (figs. 2 et 3).

Lorsque le stade réfractaire était encore peu augmenté, des extrasystoles interpolées pouvaient être produites pendant l'empoisonnement de coeur par l'hydroquinidine (figs. 5 et 6).

Des groupes de l'action cardiaque périodiquement inégale ont été observées pendant le premier stade de l'intoxication du coeur par l'hydroquinidine (fig. 7). En même temps une systole déformée a été observée après une excitation supplémentaire (fig. 9). Le rapport a été dénoté existant entre ce rythme et l'alternance ventriculaire. Les deux rythmes se produisaient successivement comme *de Boer*⁴¹⁾ a déjà décrit. L'état fractionné du muscle ventriculaire était considéré comme la base commune de ces phénomènes.

Après l'empoisonnement du coeur par l'hydroquinidine des extrasystoles groupées (*gehäufte Extrasystolie*) de la ventricule survenaient sous l'influence des impulsions normales du sinus (fig. 10).

Après l'injection d'hydroquinidine un cas a été observé de fibrillation ventriculaire après une extrasystole artificielle (fig. 11). La liaison a été relevée entre des systoles fractionnées, la fibrillation et d'autres phénomènes duquels un état fractionné du muscle ventriculaire est la base.

Deuxième stade de l'intoxication.

Pendant ce stade de l'empoisonnement du coeur par chacun des dérivés du quinquina recherchés, le rythme ventriculaire passait en rythme dédoublé par façons divers:

- a) brusquement (figs. 12 et 25).
- b) graduellement par voie de formation de groupes (fig. 13).
Comme la plus petite groupe des systoles ventriculaires possible à ceci, la groupe bigémisée a été décrite (figs. 15 et 17).

Lorsque le rythme ventriculaire dédouble était ainsi établi, celui-ci pourrait retourner spontanément au rythme normal (changements du rythme spontanés, figs 14 et 26).

Quand les changements spontanés du rythme ne se produisaient plus, le rythme ventriculaire dédouble pourrait être transformé encore en rythme normal, en appliquant au ventricule une excitation artificielle dans diverses phases de la période ventriculaire. Pour cela deux moments étaient opportuns:

- a) au milieu de la diastole (figs. 19 et 28).
- b) à la fin de la pause ventriculaire (fig. 28).

Il était possible, chez des cœurs qui étaient encore dans le premier stade de l'intoxication, de changer aussi le rythme normal en rythme dédouble (fig. 20) ou en bigeminie ventriculaire (fig. 24) en produisant un repos supplémentaire du ventricule.

Les bases théoriques des changements spontanés du rythme ou sous l'influence d'une secousse d'induction, se produisant pendant le deuxième stade d'intoxication du ventricule, ont été discutées en détail.

Lorsque la durée de la période réfractaire du ventricule augmentait de plus en plus, le rythme 3—1 et 4—1 du ventricule pourrait se manifester (figs. 17 et 18).

Un cas a été observé d'extrasystole groupée (*gehäuften Extrasystolie*) du ventricule pendant le deuxième stade de l'empoisonnement du cœur après l'injection d'hydroquinidine (fig. 21).

Des autres interprétations possibles ont été discutées et rejetées comme invraisemblables.

Quelquefois des troubles du rythme des oreillettes se produisaient pendant l'intoxication du cœur par l'hydroquinidine. Par conséquent, les courbes ventriculaires montraient des anomalies analogues (fig. 16). De différents cas du rythme dédouble des oreillettes ont été observés aussi.

Un cas d'empoisonnement du cœur par l'acetylquinine a été décrit, chez lequel à certain moment les oreillettes et par conséquent aussi le ventricule battaient en rythme dédouble. En appliquant au sillon auriculo-ventriculaire une excitation artificielle, une extrasystole du ventricule se produisait. Le ventricule cependant continuait le rythme dédouble. Par conduction antidrome de cette excitation, une systole supplémentaire des oreillettes en résultait, par laquelle le rythme dédouble des oreillettes était transformé en rythme normal. Quelque temps après ce rythme faisait place encore au rythme dédouble (fig. 29).

Troisième stade de l'intoxication.

Le troisième stade de l'intoxication a été observé exclusivement dans les expériences avec l'hydroquinidine.

Des quatre formes des périodes de *Luciani*, décrites par Mon Maître S. de Boer ⁴²⁾, seulement cette forme a été observée dans laquelle pendant les groupes le cœur entier bat en rythme normal tandis que pendant les pauses le cœur entier s'arrête (fig. 22).

Aux groupes de *Luciani* faisaient suite des systoles isolées (fig. 23).

BIBLIOGRAPHIE.

1. *Anitschkow, S. V. und Sakussow, W. W.*, „Über die kombinierte Wirkung des Chinidins und Sympatols auf das Herz." Ztschr. f. exper. Med., Dl. 88, blz. 682, 1933.
2. *Arnaud, Fr.*, „Thérapeutique, Pharmacologie et Matière médicale." Uitg. Masson et Cie Paris, 1930.
3. *Arrilaga, F., Guglielmetti J. et Waldorp, C. P.*, „Action de la quinidine sur le coeur." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 85, no. 28, blz. 683, 1921.
4. *Arrilaga, F., Guglielmetti, J. et Waldorp, C.*, „Action comparée de la quinine et de la quinidine sur la fibrillation auriculaire expérimentale." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 86, no. 7, blz. 407, 1922.
5. *Attinger, E.*, „Ueber inäquale Herztätigkeit bei regelmässigem Rhythmus." Ztschr. f. Kreislauff., Dl. 24, blz. 97, 1932.
6. *Bais, W. I., Bijlsma, U. G. e.a.*, „Kina en kinine." R.I.P.T.O., A. W. Sijthoff, Leiden, 1927.
7. *Bardier, E. et Silimunkes, A.*, „Quinine, quinidine et syncope adrénalino-chloroformique." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 95, no. 23, blz. 268, 1926.
8. *v. d. Berg, L. M.*, „Over de werking van erythrophloeïne op het hart." Diss. Groningen, 1938.
9. *von Bergmann, G.*, „Zur Chinidinterapie des Herzen." Münch. med. Wschr., 27 Juni 1919.
10. *Biberfeld, J.*, „Zur Kenntnis der Kreislaufwirkung einiger Chinaalkaloide und ihres Verhaltens im Organismus." Arch. f. exper. Pathol., Dl. 79, blz. 361, 1916.
11. *Bijlsma, U. G.*, „Die pharmakologische Wirkung von Vuzin und Eukupin." Ztschr. f. d. ges. exp. Med., Dl. 11, blz. 257, 1920.
12. *Bijlsma, U. G., und van Dongen, K.*, „Die Wirkung von Chinidin und Hydrochinidin auf das experimentelle Vorhofflimmern. Arch. internat. pharmacodyn., Dl. 63, blz. 90, 1939.
13. *Boekelman, A. J.*, „Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Chinidins beim Vorhofflimmern." Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 198, blz. 615, 1923.
14. *de Boer, S.*, „Sur le rythme du coeur", Arch. néerl. des sciences exactes et naturelles, Série IIIB, T. 2, 1915, blz. 525.
15. *de Boer, S.*, „Over de hartrhythmiek". 2. Ned. Tijdschr. v. Gen., 1915, I, blz. 1185.
16. *de Boer, S.*, „Contribution to the knowledge of the influence of digitalis on the frog's heart. Spontaneous and experimental variations of the rhythm". Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Proceedings Dl. 19, 1916.
17. *de Boer, S.*, „Alternance du Coeur". Arch. Néerl. de Physiol. Dl. 1, blz. 27, 1916.
18. *de Boer, S.*, „Recherches pharmaco-physiologiques sur la contraction rythmique du coeur de la grenouille. I. l'Action de la vératrine", Arch. Néerl. de Physiol., Dl. 1, blz. 271, 1917.
19. *de Boer, S.*, „Recherches pharmaco-physiologiques sur la contraction rythmique du coeur de la grenouille. II. l'Action de la digitale". Arch. Néerl. de Physiol. Dl. 1, blz. 502, 1917.
20. *de Boer, S.*, „Over het ontbreken van de compensatoire pauze bij een in het eigen rythme kloppende kamer van het kikkerhart". Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 1917, IIA, blz. 974.
21. *de Boer, S.*, „Zijn contractiliteit en geleidingsvermogen twee gescheiden eigenschappen bij de skeletspieren en het hart?" Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam. Versl. Wis- en Nat.-Afd., Deel 26, 1917, Proceedings, Vol. 20, 554, 1917.
22. *de Boer, S.*, „Recherches pharmaco-physiologiques sur la contraction rythmique du coeur de la grenouille. III. l'Action de l'antiarine". Arch. Néerl. de Physiol., Dl. 3, blz. 90, 1918.

23. de Boer, S., „Über den Einfluss der Geschwindigkeit der Reizleitung auf die Form des Kammerelektrogramms“. Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 173, blz. 78, 1918.
24. de Boer, S., „Nouvelles recherches sur l'alternance ventriculaire“. Arch. Néerl. de Physiol., Dl. 3, blz. 167, 1919.
25. de Boer, S., „On fibrillation of the heart. III. Ventricular fibrillation and „gehäufte“ extrasystoles of the ventricle excited by the „Erregung“ consequent on an artificial auricular systole“. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Versl. d. gew. verg. d. math. en phys. afd., 23 Juli 1920, Dl. 28, blz. 1208. Proceedings, Vol. 23, blz. 533, 1920.
26. de Boer, S., „Over de kunstmatige extrapauze van de kamer bij het kikkerhart“. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Versl. Wis- en Nat.-Afd., Dl. 29, 1920, blz. 195. Proceedings, Vol. 23, blz. 542, 1920.
27. de Boer, S., „Das Alternansproblem“. Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 192, blz. 183, 1921.
28. de Boer, S., „Herzwühlen, Flimmern, Flattern, gehäufte Extrasystolie, paroxysmale Tachykardie“. Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 187, blz. 193, 1921.
29. de Boer, S., „Über den Einfluss von Bariumchlorid auf das Froschherz“. Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 187, blz. 283, 1921.
30. de Boer, S., „Sur la physiologie pathologique et clinique de la fibrillation du coeur“. Ach. internat. de physiol., Vol. 18, blz. 572, 1921.
31. de Boer, S., „On the artificial extrapause of the ventricle of the frog's heart“. The Americ. Journ. of Physiol., Vol. 57, blz. 179, 1921.
32. de Boer, S., „Researches on the rhythm and metabolism of the bleed frog's heart“. Americ. Journ. of Physiol., Vol. 57, 1921, blz. 189.
33. de Boer, S., „Über die Ursache des Flimmerns einer Herzabteilung und der paroxysmalen Tachykardie“. D.M.W., 1921, no. 26.
34. de Boer, S., „Over de werking van chinine bij boezemfibrilleeren“. Ned. Tijdschr. v. Gen., 1922, I, blz. 642.
35. de Boer, S., „Über die Wirkung von Chinin bei Vorhofflimmern“. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., Dl. 94, blz. 314, 1922.
36. de Boer, S., „Die Physiologie und Pharmakologie des Flimmerns“. Erg. d. Physiol., Dl. 21, Abt. 1, 1923.
37. de Boer, S., „Die neuen Theorien über Flimmern und Flattern (gehäufte Extrasystolie)“. Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 203, blz. 199, 1924.
38. de Boer, S., „Die physiologische Grundlage und Klinik des unregelmässigen Herzschlages“. Ergebn. d. inn. Med. u. K.hlk., Dl. 29, 1926, blz. 413.
39. de Boer, S., „Het nauwe verband tusschen contractiliteit en prikkelgeleiding (prikkelbaarheid)“. Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Versl. Wis- en Nat.-Afd., Dl. 36, 10, blz. 1249.
40. de Boer, S., „Der enge Zusammenhang zwischen Contractilität und Erregungsleitung (Erregbarkeit). Ein kontrahierender Teil des Herzmuskels kann während verschiedener Stadien des Kontraktionszustandes eine Erregungswelle (Kontraktionswelle) entsenden“. Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 220, blz. 220, 1928.
41. de Boer, S., „Über die periodisch inäquale Herzstätigkeit“. Ztschr. f. Kreislauff., Dl. 24, blz. 579, 1932.
42. de Boer, S., „Pathol. physiol. en pharmacol. v. d. onregelmatigen hartslag“. Groningen—Batavia, J. B. Wolters, 1935.
43. de Boer, S. und Brouwer, A., „Die Wirkung von Hydrochinin, Hydrochinidin, Chininum purissimum und Chinidinum purissimum auf die Frequenz und die Dauer des Refraktärstadiums des Herzens“. Ztschr. f. Kreislaufforsch., Jrg. 29, afl. 2, blz. 52, 1937.
44. Block, W., „Über den Einfluss des salzsauren Chinins und des salpetersauren Kali auf Temperatur und Herzaction“. Inaug. Diss., Göttingen, 1870.
45. Boden, E. und Neukirch, E., „Klinische und experimentelle Beobachtungen über die Herzwirkung des Chinidins“. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Dl. 136, 1921.
46. ten Bosch, C., „De physiologische werking van chinamine“. Diss. Utrecht, 1880.
47. Bowditch, H. P., „Über die Eigentümlichkeiten der Reizbarkeit welche die Muskelfasern des Herzens zeigen“. Ber. über die Verh. d. Königl. Sachs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig. Math.-Phys. Classe, Dl. 23, 1871, blz. 652.
48. Brouwer, A., „Het boezemfibrilleeren en de chinidine-therapie“. Diss. Groningen, 1940.
49. Burridge, W., „Experiments with quinine“. Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie, Dl. 34, blz. 113, 1928.

50. *Cattell, H. and Mac Keen, C.*, „A comparative study of the action of cinchona bark alkaloids on the isolated frog's heart." Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut., Dl. 27, no. 3, blz. 260, 1926.
51. *Cheinisse, L.*, „Les médicaments cardiaques." Uitg. Masson et Cie., Paris, 1925.
52. *Clerc, A.*, „La quinine et la quinidine dans le traitement de l'arythmie complète." in M. Loeper's „Thérapeutique médicale", Dl. IV, Coeur et Sang, Uitg. Masson et Cie., Paris, 1930.
53. *Clerc, A. et Deschamps, P.-N.*, „La quinine et la quinidine. Leurs action comparée sur le coeur de chien in situ." Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie, Dl. 27, blz. 213, 1922.
54. *Clerc, A. et Deschamps, P.-N.*, „Recherches expérimentales sur l'action cardiaque du sulfate de quinidine." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 87, no. 27, blz. 662, 1922.
55. *Clerc, A. et Pezzi, C.*, „Troubles de conductibilité intracardiaque sous l'influence de la quinine." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 85, no. 25 275, 1921.
56. *Clerc, A. et Pezzi, C.*, „Le mécanisme de l'accélération cardiaque par la quinine et les autres alcaloïdes dérivés du quinquina." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 87, no. 34, blz. 1075, 1922.
57. *Clerc, A., Pezzi, C. et Perrochaud, G.*, „Action comparée sur le coeur du chien des principaux alcaloïdes du quinquina (quinine, quinidine, cinchonine et cinchonidine)." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 89, no. 23, blz. 300, 1923.
58. *Cohn, A. E. and Levy, R. L.*, „Experimental studies of the pharmacology of quinidine." Proc. of the soc. f. exper. biol. a. med., Dl. 18, no. 8, blz. 283, 1921.
59. *Cohn, A. E. and Levy, R. L.*, „Experiments with quinidine on conduction and on the refractory period in the dog's heart." Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med., Dl. 19, no. 4, blz. 174, 1922.
60. *Cohn, A. E. and Levy, R. L.*, „Experiments dealing with certain effects of quinidine sulphate on the dog's heart." Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut., Dl. 19, no. 4, blz. 259, 1922.
61. *Dastre, A.*, „Recherches sur les lois de l'activité du coeur". Journ. de anat. et de la physiol., Tome 18, blz. 433, 1882.
62. *Deschamps, P.-N.*, „La médication quinique et quinidique du coeur." Thèse de Paris, 1922.
63. *Dixon, W. E.*, „A manuel of pharmacology." Uitg. Edw. Arnold, London, 7th. ed., 1929.
64. *van Dongen, K. and Sanches, A. J. R.*, „The action of some quinine derivatives on fibrillation of the heart." Arch. internat. pharmacodyn., Dl. 55, 1937.
65. *Douris, R.*, „Toxicologie moderne." Uitg. Vigot frères, Paris, 1935.
66. *Drury A. N., Horsfall, W. N. and Munly, W. C.*, „Observations relating to the action of quinidine upon the dog's heart; the refractory period of, and the conduction in, ventricular muscle." Heart, Dl. 9, no. 4, blz. 365, 1922.
- 66a. *Eerelman, J.*, „Een experimenteel onderzoek over de werking van adonis vernalis op het hart." Diss. Groningen, 1933.
67. *Elson, D. B.*, „Experiments connected with the effects of the sulphate of quinia and cinchonina upon the healthy pulse." Am. journ. of med. sci., July 1866, blz. 9.
68. *Emde, H.*, „Alkaloïde." in: Otto Dammer u.a.: „Chemische Technologie der Neuzeit", Dl. 1., Ferd. Enke, Stuttgart, 1910.
69. *Engelmann, Th. W.*, „Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. III. Refractäre Phase und kompensatorische Ruhe in ihrer Bedeutung für den Herzrhythmus". Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 59, blz. 309, 1895.
70. *Engelmann, Th. W.*, „Über den Einfluss der Systole auf die motorische Leitung in der Herzkammer, mit Bemerkungen zur Theorie allorhythmischer Herzstörungen". Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 62, blz. 543, 1896.
71. *Engelmann, Th. W.*, „Über den Ursprung der Herzbewegungen und die physiologische Eigenschaften der grossen Herzvenen des Frosches". Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 65, blz. 109, 1897.
72. *Eulenburg, A.*, „Über die Wirkungen des schwefelsauren Chinins auf das Nervensystem." Arch. f. Anat. u. Physiol., 1865, blz. 423.
73. *Flaum, E.*, „Experimentelle Untersuchungen über die Herzwirkung des Chinidins". Wien. Arch. inn. Med., Dl. 30, blz. 161, 1937.
74. *Fränkel, S.*, „Die Arzneimittel-Synthese." Uitg. Jul. Springer, Berlin, 1919.
75. *Frédéricq, H. et Lapique, M.*, „Action de quelques dérivés quinoléiques sur la chronaxie du myocarde et de muscles divers." Arch. internat. de physiol., Dl. 21, blz. 353, 1923.

76. *Frédéricq, H. et Terroine, E. F.*, „Sur l'action cardiaque des substances du groupe de la quinine. I. Cinchonine et cinchonidine, quinine et quinidine." Journ. de la physiol. et pathol. génér., *DL* 15, afl. 5, blz. 961, 1914.
77. *Frey, W. F.*, „Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin." Berl. klin. Wschr., 6 en 13 Mei 1918.
78. *Frey, W. F.*, „Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absoluter Herzunregelmässigkeit." Berl. klin. Wschr., 9 Sept. 1918.
79. *Friedberg, Ch. K. and Levinson, B.*, „Untersuchungen über Chlorbarium-Tachykardie und ihre Beeinflussung durch Kohlensäure und Chinin." Ztschr. f. exper. Med., *DL* 78, blz. 32, 1931.
80. *Fulton, J. F.*, „The inseparability of mechanical and electrical responses in skeletal muscle". The Americ. Journ. of Physiol., *DL* 75, blz. 261, 1925/26.
81. *Garrey, W. E.*, „The nature of fibrillary contraction of the heart. Its relation to tissue mass and form". The Americ. Journ. of Physiol., *DL* 33, blz. 397, 1914.
82. *Garrey, W. E.*, „Auricular fibrillation". Physiological Reviews, Vol. 4, blz. 215, 1924.
83. *Gasser, H. S. and Hartree, W.*, „The inseparability of the mechanical and thermal responses in muscle". Journ. of Physiol., 1924, *DL* 58, blz. 396.
84. *Gehlen, W.*, „Über kombinierte Strophantin-Chininwirkung auf das Herz (Antagonismus)." Arch. f. Pathol. u. exp. Pharmacol., *DL* 169, blz. 195, 1933.
85. *Gold, H. and Modell, W.*, „The action of quinidine on the heart in the normal unanesthetized dog." Journ. of Pharmacol. a. exp. therapeut., *DL* 46, blz. 357, 1932.
86. *Gold, H., Modell, W. and Price, L.*, „Combined actions of quinidine and digitalis on the heart. An experimental study." Arch. int. med., *DL* 50, blz. 766, 1932.
87. *Goljachowski, N. W.*, „Über die Bedeutung der aktuellen Reaktion des Milieus für die Wirkung der Gifte. (Der Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration auf die Giftigkeit des Chinins und der Salicylsäure für das Froschherz." Arch. internat. pharmacodyn., *DL* 48, blz. 271, 1934.
88. *Groothoff, A.*, „De kinacultuur." Haarlem, H. D. Tjeenk Willink en Zn., 1912.
89. *Groothoff, A.*, „Rationeele exploitatie van kina-plantsoenen." Haarlem, H. D. Tjeenk Willink en Zn., 1919.
90. *Gruber, C. M. and Robinson, P. I.*, „Studies on the influence of morphine, papaverine and quinidine upon the heart." Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut., *DL* 37, blz. 429, 1929.
91. *Mc. Guigan, H. A. and Brodie, E. P.*, „An introduction to materia medica and pharmacology." Uitg. Henry Kimpton, London, 1936.
92. *v. Gulik, L.*, „Een exp. onderz. over der werking van strophantine op het hart." Diss. Groningen, 1936.
93. *Gunn, J. A.*, „An introduction to pharmacology and therapeutics." Uitg. Humphrey Milford, Oxford University Press, London, 1932.
94. *Haberlandt, L.*, „Über Herzwühlen und Herzflimmern". Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., *DL* 200, blz. 510, 1923.
95. *Haskell, C. C.*, „The influence of quinidine on the cardiac irregularity produced by digitalis." Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut., *DL* 32, no. 3, blz. 223, 1928.
96. *Hecht, A. F. and Rothberger, C. J.*, „Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Chininwirkung bei Herzflimmern." Ztschr. f. d. ges. exp. Med., *DL* 7, blz. 134, 1919.
- 96a. *Hedbom, K.*, „Über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf das isolierte Säugetierherz." Skand. Arch. f. Physiol., *DL* 9, blz. 33, 1899.
97. *Heubach, H.*, „Beiträge zur Pharmakodynamik des Chinins." Arch. f. exp. Pharmacol., *DL* 5, no. 29, blz. 1, 1875.
98. *Hildebrand, C. H.*, „Bidrag till kändedornen om hjärtats förhållande vid direkt retning med enstake inductionslag". Nord. Med. Arch. Vol. 9, No. 15, 1877.
99. *Hirschfelder, A. D. and Cervenka, Ch.*, „The effect of quinidine on interauricular conduction and irritability in the terrapin's heart." Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med., *DL* 22, blz. 311, 1925.
100. *v. Hoesslin, H. and Müller, Fr.*, „Theoretische und klinische Pharmakologie." Uitg. Georg Thieme, Leipzig, 1929.
101. *Hoffmann, V.*, „Zur Frage der prophylaktischen Digitalisverabreichung vor Operationen." Klin. Wschr., 1924, II, blz. 1802.
102. *Hofmann, F. B.*, „Die Wirkung einiger anorganische Salze und des Chinins auf die Tätigkeit des Säugetierherzens." Ztschr. f. Biol., *DL* 66, afl. 6/7, blz. 293, 1915.
103. *Hofmann, F. B.*, „Über Vorhofflimmern und seine Unterdrückung durch Chinidin." Ztschr. f. Biol., *DL* 71, blz. 47, 1920.

104. *Holtkamp, H. H. J.*, „De invloed van kina-alkaloiden op experimenteel boezemfibrilleeren." Diss. Groningen, 1936.
105. *Hughes, T. A.*, „The effect of intravenous injections of quinine on the electrocardiogram in man." *Indian journ. of med. res.*, Dl. 19, blz. 113, 1931.
106. *Hugounenq, L. et Florence, G.*, „Principes de pharmacodynamie." Uitg. Masson et Cie, Paris, 1928.
107. *Jackson, D. E., Friedlander, A. and Lawrence, J. V.*, „An experimental investigation of the pharmacological action of quinidine." *Journ. of laborat. a. clin. med.*, Dl. 7, no. 6, blz. 311, 1922.
108. *Jerusalimski, W.*, „Über die physiologische Wirkung des Chinins." Berlin, 1875.
109. *Johannessohn, Fr.*, „Kinine in de geneeskundige practijk." Uitg. Bur. t. bev. v. h. kininegebruik, Amsterdam W., 1930.
110. *Johannessohn, Fr.*, „Kinine in de geneeskundige practijk". Suppl. op de uitg. van 1930. Uitg. Bur. t. bev. v. h. kininegebruik, Amsterdam W., 1933.
111. *Johannson, C.*, „Beiträge zur Kenntniss der Cinchoninresorption." Diss. Dorpat, 1870.
112. *Junkmann, K.*, „Beiträge zur Pharmakologie der Leistung des isolierten Froschherzens." *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, Dl. 96, blz. 63, 1923.
113. *Junkmann, K.*, „Über die pharmakologische Beeinflussung der Dynamik des Froschherzens." *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, Dl. 105, blz. 169, 1925.
114. *Junkmann, K.*, „Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Erregbarkeit des Froschherzens. I. Mitt. Versuche am isolierten Ventrikel. II. Mitt. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.*, Dl. 108, blz. 149 en 313, 1925.
115. *Junkmann, K. und Starkenstein, E.*, „Grundlagen der Chinintherapie." *Kl. Wschr.*, 1926, I, blz. 169.
116. *Kahn, R. H. und Starkenstein, E.*, „Die Störungen der Herztätigkeit durch Glyoxylsäure (Pulsus alternans) im Elektrokardiogramme." *Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol.*, Dl. 133, blz. 579, 1910.
117. *Kaiser, F. J.*, „De kininespiegel in het bloed." Diss. Utrecht, 1937.
118. *Kaiser, K.*, „Untersuchungen ueber die Ursache der Rhythmicität der Herzbewegungen". *Ztschr. f. Biologie*, Dl. 29, blz. 203, 1893.
119. *Kakowski, W.*, „Über den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz." *Arch. internat. de pharmacodyn.*, Dl. 15, blz. 21, 1905.
120. *Kisch, Br.*, „Der Herzalternans." *Steinkopf, Dresden*, 1932.
121. *Koch, E.*, „Kammeralternans und Häufigkeit des Herzschlages." *Ztsch. f. exp. Path. u. Ther.*, Dl. 21, 3, 1920.
122. *Kronecker, H. und Stirling, W.*, „Das charakteristische Merkmal der Herzbewegungen". *Beitr. zur Anat. u. Physiol. Festgabe für C. Ludwig, Leipzig*, 1875, blz. 173.
123. *Kwit, N. T. and Gold, H.*, „Further experimental observations on the combined effects of digitalis and quinidine on the heart." *Journ. of pharmacol. a. exp. ther.*, Dl. 50, blz. 180, 1934.
124. *Langendorff, O.*, „Studien ueber Rhythmik und Automatie des Froschherzens". *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1884, blz. 284.
125. *Langendorff, O.*, „Ueber electrische Reizung des Herzens." *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.*, 1885, blz. 284.
126. *Langendorff, O.*, „Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen". *Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol.*, Dl. 61, blz. 291, 1895.
127. *Lauder—Brunton, T.*, „Experimental investigation of the action of medicines." London, 1875.
128. *Lawrence, J. V., Friedlander, A. and Jackson, D. E.*, „Observations on the pharmacological action of quinidine." *Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut.*, Dl. 19, no. 4, blz. 263, 1922.
129. *van Leersum, P.*, „Kina." in Dr. K. W. van Gorkom's „Oost-Indische Cultures", Dl. 3. Uitg. J. H. de Bussy, Amsterdam, 1913.
130. *Levine, H. D.*, „Effect of quinidine sulphate in inhibiting ventricular fibrillation. An experimental study." *Arch. int. Med.*, Dl. 49, blz. 808, 1932.
131. *Lewis, Th. and Drury, A. N.*, „Engelmann's evidence for the independence of excitability and contractility in heartmuscle". *Journ. of Physiol.*, 1921, 55, Proc. 12.
132. *Lewis, Th., Drury, A. N., Ilescu, C. C. and Wedd, A. M.*, „Observations relating to the action of quinidine upon the dog's heart; with special reference to its action on clinical fibrillation of the auricles." *Heart*, Dl. 9, no. 1, blz. 55, 1921.

133. *Lewis, Th., Drury, A. N., Wedd, A. M. and Ilescu, C. C.*, „Observations upon the action of certain drugs upon fibrillation of the auricles". Heart, Dl. 9, no. 2/3, blz. 207, 1922.
134. *Lewitzky, P.*, „Über den Einfluss des schwefelsauren Chinins auf die Temperatur und die Blutcirculation." Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., Dl. 47, blz. 352, 1869.
135. *Loeper, M., Mougeot, A., Degos, R. et de Sèze, S.*, „Glycogène du coeur et médicaments cardiaques." Cpt. rend. de l'acad. des Sci., Paris, Dl. 190, blz. 971, 1930.
136. *Love, W. S.*, „The effect of quinidine and strophantine upon the refractory period of the tortoise ventricle." Heart, Dl. 13, no. 1, blz. 87, 1926.
137. *Lovén, Chr.*, „Ueber die Einwirkung von einzelnen Inductionsschlägen auf den Vorhof des Froschherzens". Mitt. a. d. Physiol. Lab. des Carolin. Instituts zu Stockholm, 4 Heft, 1885, blz. 5.
138. *Mac Keen, C.*, Journ. of pharmacol. a. exp. ther., Dl. 27, blz. 287, 1926.
139. *Magnus, R.*, „Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. IV. Mitteilung. Rhythmizität und refraktäre Periode". Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol., Dl. 103, blz. 525, 1904.
140. *Mann, H.*, „An hypothesis of the mechanism by which normal rhythm is restored in atrial fibrillation." Proc. of the soc. f. exper. biol. a. med., Dl. 19, no. 8, blz. 384, 1922.
141. *Marey, J. E.*, „Des excitations artificielles du coeur". Trav. du Laboratoire de M. Marey, II Année, 1877, blz. 63.
142. *Marsiglia, M.*, „Sull' azione dell' alcool, del fenolo, della veratrina, della stricnina, della nicotina e della chinidina sulle varie regioni del cuore di Bufo vulgaris." Boll. Soc. ital. biol. sper., Dl. 7, blz. 1457, 1932.
143. *Mayer, A. G.*, „Rhythmical pulsation in Scyphomedusae". Papers from the Tortugas Laboratory of the Carnegie Institution of Washington, Vol. I, blz. 115, 1908.
144. *Meldolesi, G.*, „L'azione della chinina e della cinchonina sul cuore." Cuore e circolazione, Jrg. 9, blz. 353, 1925.
145. *Meyboom, J. C. C.*, „Die flimmerwüdrige Wirkung von Chinidin. Graviton und Nitroglycerin, untersucht am isolierten Froschherzen". Arch. f. Pathol. u. exp. Pharmacol., Dl. 163, blz. 583, 1931.
146. *Meyer, H. H. und Gottlieb, R.*, „Die experimentelle Pharmakologie". Uitg. Urban und Schwarzenberg, Berlin—Wien, 8te Aufl., 193.
147. *Mines, G. R.*, „On circulating excitation in heartmuscle and their possible relation to tachycardia and fibrillation". Transact. of the Royal Soc. of Canada. Ser. III, Vol. VIII, Sect. IV, Geological and Biological Sciences, Sept. 1914.
148. *Moens, J. C. B.*, „De kinacultuur in Azië, 1854 t/m. 1882". Batavia. 1882.
149. *Moisset de Espanés, E.*, „Action de la quinidine et de la fagarine I sur la chronaxie du myocarde." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 126, blz. 834, 1937.
150. *Moisset de Espanés, E.*, „Action de la fagarine I et de la quinidine sur l'excitabilité et la capacité fibrillatoire du myocarde." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 127, blz. 118, 1938.
151. *Moulinier, R.*, „Influence des sels de quinine sur la contraction cardiaque." Journ. de physiol. et de pathol. génér., Dl. 10, blz. 617, 1908.
152. *Nakano, Ts.*, „Über die Reaktionen des embryonalen Hühnerherzens gegen Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin, Optochin, Eukupin und Vuzin, mit besonderer Berücksichtigung der Entwicklungsstufe dieses Herzens." Fol. pharmacol. japon., Dl. 20, blz. 15, 1935 (Dtsche samenvatting).
153. *Nörr, J.*, „Pulsus alternans und Pulsus pseudoalternans beim Pferde." Monatschr. f. prakt. Tierheilk., Dl. 34, blz. 35, 1923.
154. *Okamoto, H.*, „Studien über die Entstehung von Herzalternans bei Vergiftung mit Chinaalkaloide." Jap. journ. of med. sci., IV, Pharmacology, Dl. 4, no. 2, A, 1930.
155. *Okamoto, H.*, „Experimentelle Untersuchung über die Wirkung des Chinins, Chinidins und ihrer Acetylkörper auf das Herzflimmern." Jap. journ. of med. sci., IV, Pharmacology, Dl. 4, no. 2, B, 1930.
156. *Oswald, A.*, „Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung." Uitg. Gebr. Borntraeger, Berlin, 1924.
157. *Pantelejew, S.*, „Das salzsaure Chinin und das schwefelsaure Atropin." Zentralbl. f. d. med. Wiss., 1880, blz. 529.

- 157a. *Pardee, H. E. B.*, „Clinical aspects of the electrocardiogram." 2nd. ed. William Heinemann, London, 1928.
158. *Pels Leusden, Fr.*, „Über die Wirkung kleiner Konzentrationen einiger Chinabasen auf das freischlagende Froschherz." Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., Dl. 112, blz. 225, 1926.
159. *Pezzi, C. et Clerc, A.*, „Action cardiaque de la quinine, ses indications thérapeutiques." Presse médicale, Jrg. 28, no. 34, blz. 334, 1920.
160. *Pezzi, C. et Clerc, A.*, „L'azione cardio-vascolare del chinino. Ricerche sperimentali." Malatt. del cuore, Jrg. 5, no. 11, blz. 313, 1921.
161. *Polak, J. B.*, „Chinine en chinidine bij hartziekten". R.I.P.T.O., A. W. Sijthoff, Leiden, 1923.
162. *Poullsson, E.*, „Lehrbuch der Pharmakologie." Uitg. S. Hirzel, Leipzig, 1940.
163. *Puche, J.*, „Effets du sulfate de quinine sur le coeur énérvé." Cpt. rend. des séances de la soc. de biol., Dl. 89, no. 36, blz. 1236, 1923.
164. *Reynolds, C. and Blackberg, S. N.*, „Cardiac output as influenced by ephedrin, homocamfin, quinidine, quinine, chloral and chloroform." Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med., Dl. 24, no. 9, blz. 870, 1927. Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut., Dl. 32, no. 2, blz. 89, 1927.
165. *Rohde, E.*, „Pyridin, Chinolin, Chinin, Chininderivate" in Heffter's „Handbuch der experimentellen Pharmakologie", II, 1. Uitg. Jul. Springer, Berlin, 1920.
166. *Rothlin, E.*, „Acetyldigoxin, Acetylgitoxin und Acetyldigoxin." Helv. Chim. Acta, Dl. 17, blz. 592, 1934.
167. *Sanches, A. J. R.*, „Onderzoekingen over de werking van eenige china-alkaloiden." Diss. Utrecht, 1936.
168. *Santesson, C. G.*, „Über die Wirkung einiger Chinaalkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens." Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., Dl. 32, blz. 321, 1893.
169. *Schellong, F.*, „Untersuchungen über die Grundeigenschaften des Herzmuskels und ihre Beziehungen zu einander". 1. Mitteilung über die „unbeschränkte Auxomerie" der Reizleitung". Zeitschr. f. Biol., Dl. 82, blz. 27, 1925.
170. *Scherf, D. und Siedek, H.*, „Experimentelle Untersuchungen über die Chininwirkung auf extrasystolische Tachykardien". Ztschr. f. exper. Med., Dl. 96, blz. 311, 1935.
171. *Schiller, A.*, „Vergleichende Untersuchungen über die Vergiftungsgeschwindigkeit von g-Strophanthin, Scillaren, Folinerin, Adoverin und Convallan in Kombination mit Chinidin am überlebenden Herz von Rana temporaria." Diss., Erlangen, 1937.
172. *Schott, Ed.*, „Zur Frage der Chiniditherapie." Dtsch. Arch. f. klin. Med., Dl. 134, blz. 208, 1920.
173. *v. Schroff, C.*, „Beitrag zur Kenntnis der Chininwirkung." Wiener med. Jahrb., 1875, blz. 175.
174. *Schtschepotjew, Nic.*, „Selbständige Contraction der Herzspitze, Veränderungen der Muskeln und der weissen Blutkörperchen unter dem Einfluss von Chinin." Pfl. Arch. f. d. Physiol., Dl. 19, blz. 53, 1879.
175. *Sée, H. et Bochefontaine, L.*, „Action physiologique du sulphate de quinine sur l'appareil circulatoire chez l'homme et les animaux." Cpt. rend. de l'acad. des sci., Dl. 96, blz. 266, 1883.
176. *Shiratori, F.*, „Vergleichende Untersuchung über die pharmakologische Wirkung von Chinin, Cinchonin und Cinchonidin." Folia japon. pharmacol., Dl. 1, blz. 28, 1925. Autoref. in Ber. über die ges. physiol. u. exp. pharmacol., Dl. 37, blz. 463, 1926.
177. *Siemelink, R. J.*, „De pharmaco-therapeutische werking van eenige medicamenten op het experimenteele boezemfibrilleeren, vergeleken met die van chinidine." Diss. Groningen. 1937.
178. *Slotta, K. H.*, „Grundriss der modernen Arzneistoff-Synthese." Uitg. Ferd. Enke, Stuttgart, 1931.
179. *Sollmann, T.*, „A manuel of pharmacology". Uitg. W. B. Saunders, Philadelphia-London, Third ed., 1930.
180. *Starkenstein, E.*, „Über experimentell erzeugten Pulsus alternans." Ztschr. f. exp. Pathol. u. Ther., Dl. 4, 1907.
- 180a. *Starkenstein, E.*, „Die pharmakologische Bewertung der Chinin-Digitalis-Kombination bei Herzkrankheiten." Dtsch. Med. Wschr., Dl. 48, no. 13, blz. 414 en no. 14, blz. 448.

181. *Starkenstein, E., Rost, E. und Pohl, J.*, „Toxikologie.“ Uitg. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1929.
182. *Starr Jr., I.*, „A note on the antagonism between the cardiac action of acetyl-methylcholine and acetylcholine and that of quinidine.“ *J. of Pharmacol. a. exp. ther.*, Dl. 56, blz. 77, 1936.
183. *Stokvis, G. B.*, „Voordrachten over geneesmiddelen“. 3e druk, 1909, Dl. III.
184. *Stoll, A.*, „The cardiac glycosides.“ London, The Pharmaceut. Press, 1937.
185. *Stoye, H.*, „Die Auswirkung von Stoffwechselstörungen auf die Giftempfindlichkeit des überlebenden Herzens.“ *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, Dl. 156, blz. 183, 1930.
186. *Tigerstedt, R. und Strömberg.*, „Der Venensinus des Froschherzens physiologisch untersucht“. *Bihang till K. Svenska Vet-Akad. Handlingar* 1888, 13, Afd. 4, no. 8.
187. *Trendelenburg, W.*, „Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung“. *Arch. f. (Anat. u.) Physiologie*, 1903, blz. 271.
188. *Trussewitsch, B. I.*, „Einfluss des Chinins auf verschiedene Herzknoten.“ *Ztschr. f. exper. Med.*, Dl. 85, blz. 301, 1932.
189. *Tumas, L.*, „Beitrag zur Pharmacologie des chininum hydrobromatum.“ Diss. inaug. Petersburg, 1883.
190. *Vaquez, H.*, „Médicaments et médications cardiaques.“ Uitg. Baillière et fils, Paris, 1925.
191. *Wenckebach, K. F.*, „Die unregelmässige Herzthätigkeit.“ Berlin, 1914.
192. *Wenckebach, K. F. und Winterberg, H.*, „Die unregelmässige Herzthätigkeit.“ Wilh. Engelmann, Leipzig, 1927.
193. *Waddell, J. A. and Cohen, M.*, „The action of quinidine on the amphibian heart.“ *Journ. of laborat. a. clin. med.*, Dl. 9, no. 12, blz. 821, 1924.
194. *Wakasugi, K.*, „Über den Einfluss einiger Chinaalkaloide auf die Herzwirkung der Digitalisgruppe. I. Mitt. Beobachtungen am isolierten Froschherzen.“ *Nagasaki Igakkai Zassi*, Dl. 16, blz. 89, 1938. (Dtsche samenvatting).
195. *Wakasugi, K.*, „Über den Einfluss einiger Chinaalkaloide auf die Herzwirkung der Digitalisgruppe. II Mitt. Beobachtungen am isolierten Kaninchenherzen.“ *Nagasaki Igakkai Zassi*, Dl. 16, blz. 161, 1938. (Dtsche samenvatting).
196. *Wiechmann, E.*, „Über die Beseitigung von Giftwirkungen am Herzen durch Calcium und andere zweiwertige Kationen.“ *Pfl. Arch. f. d. ges. Physiol.*, Dl. 195, afl. 6, 1922.
197. *Wiechmann, E.*, „Untersuchungen über das Chinidin, seine Antagonisten und Synergisten.“ *Klin. Wschr.* 1922, II, blz. 1683.
198. *Wiersma J. H.*, „Een experimenteel onderzoek naar de werking van het sulfanilamide op het hart.“ Diss. Groningen, 1941.
199. *Wiggers, C. J.*, „The absorption of drugs from the right ventricular cavity.“ *Journ. of phamacol. a. exp. therapeut.*, Dl. 39, blz. 209, 1930.
- 199a. *v. d. Zijpp, W. J.*, „Een experimenteel onderzoek over den invloed der werkzame bestanddeelen van het lelietje der dalen op het kikkerhart.“ Diss. Groningen, 1931.
200. *Zondek, S. G.*, „Über die Bedeutung der Calcium- und Kaliumionen bei Giftwirkung am Herzen. I Mitt.“ *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, Dl. 87, afl. 5/6, blz. 342, 1920.
201. *Zondek, S. G.*, „Ionengleichgewicht und Giftwirkung.“ *Dtsch. med. Wschr.*, Dl. 47, no. 30, blz. 855, 1921.
202. *Zondek, S. G.*, „Die Bedeutung kolloidaler Nährlösungen für die Funktion des normalen, erschöpften und vergifteten Herzens.“ *Biochem. Zeitschr.*, Dl. 116, afl. 1/6, blz. 246, 1921.
203. *Zunz, Edg.*, „Éléments de pharmacodynamie générale.“ Uitg. Masson et Cie., Paris, 1930.

STELLINGEN.

I

De door hydrokinidine veroorzaakte sinusbradycardie bij het kikkerhart is sterker dan de door acetylkinidine ontstaande.

II

De duur van het totale refractairstadium der kamerspier wordt bij het kikkerhart door acetylkinidine meer verlengd dan door hydrokinidine.

III

De hypothese van *Bijlsma* en *van Dongen*, waarin de werking van een derde, nog onbekend alkaloïde wordt aangenomen ter verklaring van de antifibrilleerende eigenschappen van kinidine, is overbodig.

IV

De potentiaalverschillen, die bij de drie gebruikelijke afleidingen van het electrocardiogram worden verkregen zijn altijd een cos.-functie van de richting der potentiaalassen, onverschillig waar de potentialen zich in de gelijkzijdige driehoek van *Einthoven* bevinden.

